

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年10月24日 (24.10.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/083616 A1

(51)国際特許分類: C07C 59/68, 229/36, 235/34, C07D 333/16, A61K 31/195, 31/192, 31/381, A61P 3/06, 3/10, 29/00, 37/02, 9/10, 9/00, 43/00

[JP/JP]; 〒930-0397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 遠藤武 (ENDO,Takeshi) [JP/JP]; 〒930-0397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP02/03557

(22)国際出願日: 2002年4月9日 (09.04.2002)

(74)代理人: 大野彰夫, 外(OHNO,Akio et al.); 〒140-8710 東京都品川区広町1-2-58 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(25)国際出願の言語: 日本語

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26)国際公開の言語: 日本語

(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30)優先権データ:
特願2001-110815 2001年4月10日 (10.04.2001) JP

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

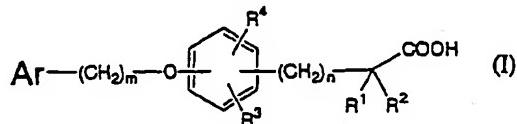
(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 黒部博 (KUROBE,Hiroshi) [JP/JP]; 〒930-0397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 布沢哲二 (NUNOZAWA,Tetsuji) [JP/JP]; 〒930-0397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 管原智且 (SUGAWARA,Tomokatsu) [JP/JP]; 〒930-0397 富山県中新川郡上市町横法音寺55番地 富士化学工業株式会社内 Toyama (JP). 森口幸栄 (MORIGUCHI,Koei)

(54)Title: α -SUBSTITUTED ω -ARYLFATTY ACID DERIVATIVE

(54)発明の名称: ω -アリール- α -置換脂肪酸誘導体

WO 02/083616 A1



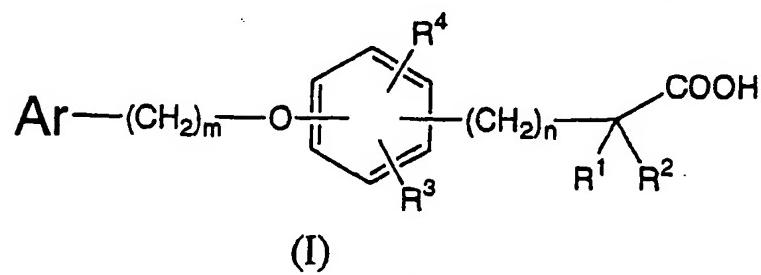
(57)Abstract: A compound having the following structural formula (I): (I) wherein Ar is substituted phenyl, etc.; R¹ is alkoxy, alkyl, etc.; R² is hydrogen, alkyl, etc.; R³ and R⁴ each is hydrogen or halogeno; m is 1 or 2; and n is 2 to 7. It is useful as a remedy and/or preventive for diabetes.

[統案有]



(57) 要約:

本発明は、糖尿病の治療剤及び／予防剤として有用な、下記構造式 (I)



[式中、Ar = 置換フェニル基等、R¹ = アルコキシ、アルキル等、R² = H、アルキル等、R³、R⁴ = H又はハロゲン、m = 1、2、n = 2 ~ 7。] を有する化合物である。

明細書

 ω -アリールー α -置換脂肪酸誘導体

5 (技術分野)

本発明は、新規な ω -アリールー α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩に関する。

また、本発明は、優れたインスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、脂質低下作用、抗炎症作用、免疫調節作用、過酸化脂質生成抑制作用、P P A R活性化作用を有する ω -アリールー α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩に関する。

更に、本発明は、 ω -アリールー α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩を有効成分として含有する糖尿病、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、脂肪肝、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神經症、冠動脈疾患等である。）、動脈硬化症、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患等である。）、アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳卒中により惹起される脳損傷等である。）、炎症性疾患（例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、自己免疫疾患、肺炎等である。）の疾病等の予防剤及び／又は治療剤（好適には糖尿病若しくは高脂血症の予防剤及び／又は治療剤である。）に関する。

更に、本発明は上記化合物を有効成分として含有する上記疾病的予防剤若しくは治療剤、上記化合物を有効成分として含有する上記疾病的予防若しくは治療のための組成物、上記疾病的予防若しくは治療のための医薬を製造するための上記化合物の使用、又は上記化合物の薬理的な有効量を温血動物（好適には人間である。）に投与する上記疾病的予防若しくは治療方法に関する。

(背景技術)

従来から糖尿病の治療剤としては、ビグアナイド系化合物及びスルホニルウレア

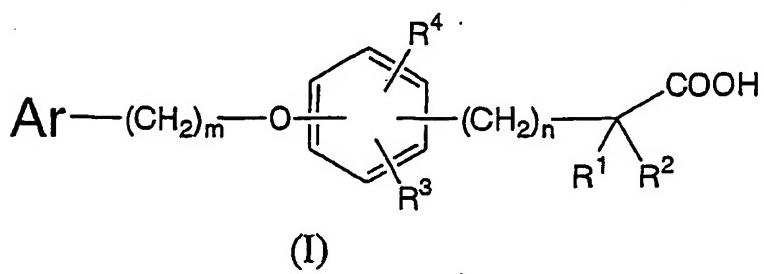
系化合物が用いられてきている。

(発明の開示)

しかし、ビグアナイド系化合物はアシドーシスを引き起こすため現在は殆ど用い
5 られていない。また、スルホニルウレア系化合物は血糖低下作用は強力であるが、
重篤な低血糖をしばしば引き起こし、使用上の注意を払う必要がある。そこで、副
作用の少ない糖尿病の治療剤が望まれていた。

本発明者らはこのような欠点のない糖尿病治療薬を探索する際に α -アリール
- α -置換脂肪酸誘導体に着目し、鋭意研究した結果、新規な構造を有する α -ア
10 リール- α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩が、優れたイン
スリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、脂質低下作用、抗炎症作用、免疫調節作用
、過酸化脂質生成抑制作用、PPAR活性化作用を有していることを見出し、本發
明を完成するに至った。

15 すなわち、本発明は、下記一般式 (I)



[式中、Arは、1個乃至5個の同一若しくは異なったハロゲン原子、1個乃至3
個の同一若しくは異なったC1-6アルキル基又は1個乃至3個の同一若しくは
異なるC1-6アルコキシ基により置換されたフェニル基又は1個若しくは2
20 個の同一若しくは異なるハロゲン原子、1個若しくは2個の同一若しくは異なる
C1-6アルキル基又は1個若しくは2個の同一若しくは異なるC1-6ア
ルコキシ基により置換されていてもよいチエニル基を示し、R¹は、ハロゲン原子、

C 1 - 6 アルキル基 (当該アルキル基は 1 乃至 3 個のハロゲン原子、1 個の水酸基、又は 1 個の C 1 - 6 アルコキシ基で置換されていてもよい)、C 1 - 6 アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NHR⁵ 基 (R⁵ は、水素原子又は C 1 - 6 アルキル基を示す)、COOR⁶ 基 (R⁶ は、水素原子又は C 1 - 6 アルキル基を示す) 又は CONH₂ 基を示し、R² は、水素原子、C 1 - 6 アルキル基若しくはハロゲン原子を示すか、又は R¹ 及び R² は、一緒にヒドロキシイミノ基、C 1 - 6 アルコキシイミノ基若しくは結合している炭素原子と一緒に C 3 - 6 シクロアルキリデン基を示し、R³ 及び R⁴ は、同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、m は 1 又は 2 を示し、n は 2 乃至 7 の整数を示す。] で表わされる化合物又はその
10 藥理上許容される塩、及び、これらを含有する医薬である。

本願明細書において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子である。Ar において好適にはフッ素原子であり、R¹ 及び R² において好適には塩素原子又は臭素原子であり、更に好適には塩素原子であり、R³
15 及び R⁴ において好適にはフッ素原子である。

本願明細書において、「C 1 - 6 アルキル基」とは、炭素数 1 乃至 6 個の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシルを挙げることができる。Ar において好適にはメチル基又はエチル基であり、R¹ において好適にはメチル基又はエチル基であり、最も好適にはメチル基である。R⁵ 及び R⁶ において好適にはメチル基又はエチル基である。

本願明細書において、「C 1 - 6 アルコキシ基」とは、前記「C 1 - 6 アルキル基」に酸素原子が結合した基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、メチルペントキシ、ジメチルブトキシ、ヘプチルオキシを挙げることができる。Ar において好適にはメトキシ基であり、R¹ において好適にはメトキシ基又はエトキシ基

である。

本願明細書において、「C₃—6シクロアルキリデン基」とは、炭素数3乃至6個の飽和環状炭化水素基であり、例えば、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロヘキシリデンを挙げることができる。R¹及びR²が5結合している炭素原子と一緒にシクロアルキリデン基である場合において好適にはシクロプロピリデン基である。

・本願化合物のカルボキシル基は、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジ15アミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩等を挙げることができる。好適にはアルカリ金属塩である。

本発明の化合物には種々の異性体も含まれる。例えば、本願化合物はカルボン酸のα位等に不斉炭素を有するがあるため、光学活性体が存在する。また、本願化合物はオキシム基を有するがあるため、幾何異性が存在する。更に炭素鎖上に二重結合を有するものにも、幾何異性が存在する。本発明は、これらの異性体のすべてを含むものである。

又、本発明の化合物は、大気中に放置しておくことにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

更に本発明は、本願化合物が溶剤和物を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

更に本発明は、生体内において代謝されて本願化合物となる化合物、すなわち、

いわゆるプロドラッグもすべて含むものである。

上記一般式(I)において、Arは、好適には1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子により置換されたフェニル基又はチエニル基であり、更に好適には4-フルオロフェニル基又はチエニル基である。

5 R¹は、好適にはメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、-CONH₂基、-CH₂OH基、又は塩素原子であり、更に好適にはメチル基、メトキシ基、-CONH₂基、又は-CH₂OH基である。

R²は、好適にはメチル基又は水素原子である。

R³は、好適には水素原子である。

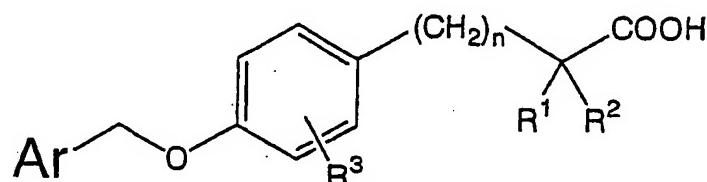
10 R⁴は、好適には水素原子である。

mは、好適には1である。

nは、好適には3乃至6であり、更に好適には4又は5であり、最も好適には5である。

本発明の化合物は、好適には、下記一般式(II)

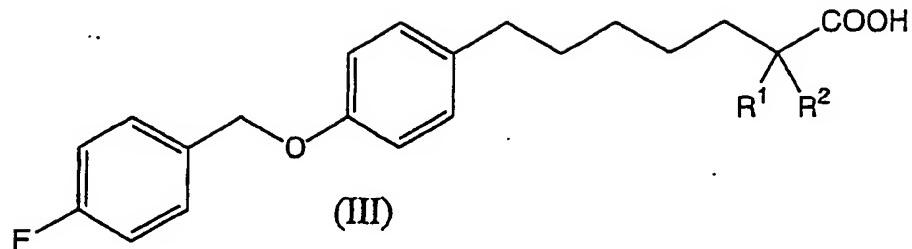
15



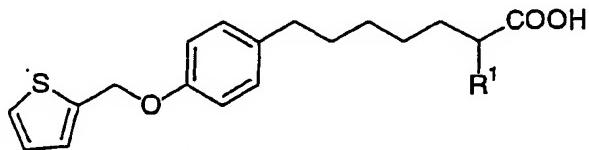
(II)

[式中、Arは、1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子、C1—6アルキル基又はC1—6アルコキシ基により置換されたフェニル基又はチエニル基を示し、R¹は、C1—6アルキル基（当該アルキル基は1乃至3個のハロゲン原子又は1個の水酸基で置換されていてもよい）、C1—6アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NHR⁵基（R⁵は、水素原子又はC1—6アルキル基を示す）又はCONH₂基を示し、R²は、水素原子、又はC1—6アルキル基を示し、R³は、水素原子又はハロゲン原子を示し、nは2乃至7の整数を示す。]で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩であり、

更に好適には、下記一般式（III）



[式中、R¹は、C1-6アルキル基（当該アルキル基は1個の水酸基で置換されてもよい）、C1-6アルコキシ基又はCONH₂基を示し、R²は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す。]で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩又は下記一般式（IV）



(IV)

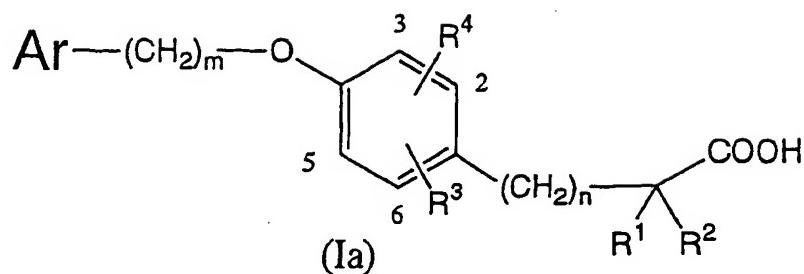
[式中、R¹は、C1-6アルキル基（当該アルキル基は1個の水酸基で置換されてもよい）又はC1-6アルコキシ基を示す。]で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩であり、

最も好適には、

2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸、2-メトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸、2,2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、2-アミノカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、2-ヒドロキシメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、若しくは、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸又はその薬理上許容される塩である。

本発明の化合物の具体例としては、例えば下記表1～表3に記載する化合物を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

なお、下記表1～表3において、「Ph」はフェニル基を、「2-Thie」は2-チエニル基を、「2, 4-F₂-Ph」は2, 4-ジフルオロフェニル基を、「2, 5-(CH₃)₂-Ph」は2, 5-ジメチルフェニル基を、それぞれ示す。



[表1]

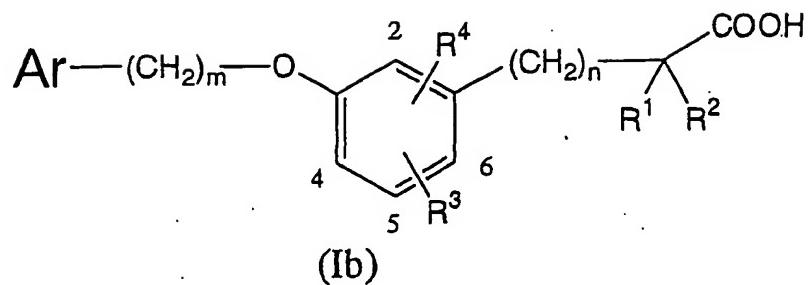
番号	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n	
1	2-F-Ph	Cl	H	H	H	1	5	
2	2-F-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5	
3	2-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5	
4	2-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5	
10	5	2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5	
6	3-F-Ph	Cl	H	H	H	1	5	
7	3-F-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5	
8	3-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5	
9	3-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5	
15	10	3-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5	
11	4-F-Ph	F	H	H	H	1	5	
12	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	2	
13	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	3	
14	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	4	
20	15	4-F-Ph	Cl	H	H	1	5	
16	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	6	
17	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	7	
18	4-F-Ph	Cl	H	2-F	H	1	5	
19	4-F-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5	
25	20	4-F-Ph	Cl	H	2-F	5-F	1	5
21	4-F-Ph	Cl	H	3-Cl	H	1	5	
22	4-F-Ph	Cl	H	3-Br	H	1	5	
23	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	4	
24	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5	
30	25	4-F-Ph	Cl	Cl	H	1	6	
26	4-F-Ph	Cl	Cl	2-F	H	1	5	
27	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	H	1	5	
28	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	5-F	1	5	

		Cl	Cl	2-F	5-F	1	5
	29	4-F-Ph	Br	H	H	1	5
	30	4-F-Ph	I	H	H	1	5
	31	4-F-Ph	CH ₃	H	H	1	4
5	32	4-F-Ph	CH ₃	H	H	1	5
	33	4-F-Ph	CH ₃	H	3-F	1	5
	34	4-F-Ph	CH ₃	H	H	1	6
	35	4-F-Ph	CH ₃	H	H	1	5
	36	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	1	2
	37	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	3
10	38	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	4
	39	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5
	40	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	6
	41	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	7
	42	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	6
	43	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5
15	44	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	1	5
	45	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	1	6
	46	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-Cl	1	5
	47	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-Br	1	5
	48	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	1	5
	49	4-F-Ph	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	1	5
20	50	4-F-Ph	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	1	5
	51	4-F-Ph	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	1	5
	52	4-F-Ph	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	1	5
	53	4-F-Ph	CF ₃	H	H	1	5
	54	4-F-Ph	CF ₃	H	H	1	6
	55	4-F-Ph	CF ₃	H	3-F	1	5
25	56	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	1	5
	57	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	1	5
	58	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	H	1	5
	59	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	3-F	1	5
	60	4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	1	5
	61	4-F-Ph	CH ₂ Br	H	H	1	5
30	62	4-F-Ph	CH ₂ OH	H	H	1	5
	63	4-F-Ph	OCH ₃	H	H	1	5
	64	4-F-Ph	OCH ₂ CH ₃	H	H	1	5
	65	4-F-Ph	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	1	5
	66	4-F-Ph	OH	H	H	1	5
	67	4-F-Ph	CN	H	H	1	5
40	68	4-F-Ph	NH ₂	H	H	1	5
	69	4-F-Ph	NHCH ₃	H	H	1	5
	70	4-F-Ph	NHCH ₂ CH ₃	H	H	1	5

	71	4-F-Ph	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	72	4-F-Ph	CONH ₂	H	H	H	1	5
	73	4-F-Ph	COOH	H	H	H	1	5
	74	4-F-Ph	Cl	H	3-F	5-F	1	5
5	75	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	5-F	1	5
	76	4-F-Ph	CH ₃	H	3-F	5-F	1	5
	77	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	5-F	1	5
	78	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	5
	79	4-F-Ph	Cl	H	3-F	H	2	5
	10	80	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2
	81	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	5
	82	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	83	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	6
	84	4-F-Ph	Cl	H	3-F	H	2	6
15	85	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2	6
	86	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	6
	87	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	6
	88	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	89	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
20	90	2,4-F ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	91	2,4-F ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	92	2,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	93	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	5
	94	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	6
25	95	4-Cl-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	96	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	97	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	6
	98	4-Cl-Ph	Cl	Cl	3-F	H	1	5
	99	4-Cl-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
30	100	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	101	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	102	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	5
	103	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	104	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
35	105	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	106	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	107	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	108	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	109	4-Br-Ph	Cl	H	H	H	1	5
40	110	4-Br-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	111	4-Br-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	112	4-Br-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5

	113	4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	114	2-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	115	2-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	116	2-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
5	117	3-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	118	3-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	119	3-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	120	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	121	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
10	122	4-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	123	4-CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	124	4-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	125	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	126	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
15	127	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	128	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	129	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	130	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	131	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
20	132	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	133	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	134	2-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	135	2-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	136	2-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
25	137	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	138	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	139	3-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	140	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	141	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
30	142	4-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	143	4-OCH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	144	4-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	145	2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	146	2-Thie	Cl	H	H	H	2	5
35	147	2-Thie	Cl	H	H	H	1	6
	148	2-Thie	Cl	H	3-F	H	1	5
	149	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	5
	150	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	6
	151	2-Thie	Cl	Cl	3-F	H	1	5
40	152	2-Thie	Br	H	H	H	1	5
	153	2-Thie	CH ₃	H	H	H	1	5
	154	2-Thie	CH ₃	CH ₃	H	H	1	5

	155	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	156	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	157	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	5
	158	2-Thie	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
5	159	2-Thie	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	5
	160	2-Thie	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	161	2-Thie	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	H	1	5
	162	2-Thie	OCH ₃	H	H	H	1	5
	163	2-Thie	OCH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	164	2-Thie	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	165	2-Thie	CN	H	H	H	1	5
10	166	2-Thie	CN	CH ₃	H	H	1	5
	167	2-Thie	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	168	5-F-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	169	5-Cl-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	170	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	171	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	4
	172	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	H	2	5
15	173	4-(CH ₂) ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	174	4-O-CH ₂ CH ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	175	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
	176	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	177	2-Thie	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
	178	2-Thie	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	179	2,3,4-F ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
20	180	2,3,4,5,6-F ₅ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	181	2,5-(CH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	182	2,4,6-(CH ₃) ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	183	3,5-(OCH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	184	4-F-Ph	=N-OH	H	H	H	1	5
	185	4-F-Ph	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	186	4-F-Ph	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
25	187	4-F-Ph	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
	188	4-F-Ph	-CH ₂ -	H	H	H	1	5
	189	4-F-Ph	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
	190	2-Thie	=N-OH	H	H	H	1	5
	191	2-Thie	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	192	2-Thie	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	193	2-Thie	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
30	194	2-Thie	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
	195	2-Thie	-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	1	5



[表 2]

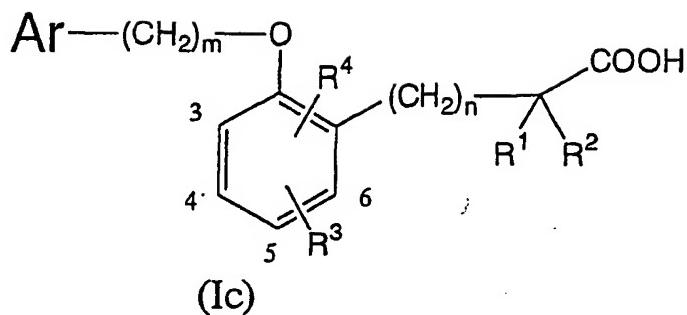
番号	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n
201	2-F-Ph	Cl	H	H	H	1	5
202	2-F-Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
203	2-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
204	2-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
205	2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
206	3-F-Ph	Cl	H	H	H	1	5
207	3-F-Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
208	3-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
209	3-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
210	3-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
211	4-F-Ph	F	H	H	H	1	5
212	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	2
213	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	3
214	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	4
215	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	5
216	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	6
217	4-F-Ph	Cl	H	H	H	1	7
218	4-F-Ph	Cl	H	2-F	H	1	5
219	4-F-Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
220	4-F-Ph	Cl	H	2-F	5-F	1	5
221	4-F-Ph	Cl	H	4-Cl	H	1	5
222	4-F-Ph	Cl	H	4-Br	H	1	5
223	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	4
224	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
225	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	6
226	4-F-Ph	Cl	Cl	2-F	H	1	5
227	4-F-Ph	Cl	Cl	4-F	H	1	5

	228	4-F-Ph	Cl	Cl	4-F	5-F	1	5
	229	4-F-Ph	Cl	Cl	2-F	5-F	1	5
	230	4-F-Ph	Br	H	H	H	1	5
	231	4-F-Ph	I	H	H	H	1	5
5	232	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	4
	233	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	234	4-F-Ph	CH ₃	H	4-F	H	1	5
	235	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	6
	236	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	237	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	2
10	238	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	3
	239	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	4
	240	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	241	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	242	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	7
15	243	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	244	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-F	H	1	5
	245	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-F	H	1	6
	246	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	1	5
20	247	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-Br	H	1	5
	248	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	249	4-F-Ph	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	250	4-F-Ph	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	1	5
	251	4-F-Ph	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	H	1	5
25	252	4-F-Ph	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	H	1	5
	253	4-F-Ph	CF ₃	H	H	H	1	5
	254	4-F-Ph	CF ₃	H	H	H	1	6
	255	4-F-Ph	CF ₃	H	4-F	H	1	5
	256	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	H	1	5
30	257	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	H	1	5
	258	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	H	H	1	5
	259	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	4-F	H	1	5
	260	4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H	1	5
	261	4-F-Ph	CH ₂ Br	H	H	H	1	5
35	262	4-F-Ph	CH ₂ OH	H	H	H	1	5
	263	4-F-Ph	OCH ₃	H	H	H	1	5
	264	4-F-Ph	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	265	4-F-Ph	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	266	4-F-Ph	OH	H	H	H	1	5
40	267	4-F-Ph	CN	H	H	H	1	5
	268	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	1	5
	269	4-F-Ph	NHCH ₃	H	H	H	1	5

	270	4-F-Ph	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	271	4-F-Ph	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	270	4-F-Ph	CONH ₂	H	H	H	1	5
	273	4-F-Ph	COOH	H	H	H	1	5
5	274	4-F-Ph	Cl	H	2-F	4-F	1	5
	275	4-F-Ph	Cl	Cl	2-F	4-F	1	5
	276	4-F-Ph	CH ₃	H	2-F	4-F	1	5
	277	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-F	5-F	1	5
	278	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	5
	10	279	4-F-Ph	Cl	H	4-F	H	2
	280	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2	5
	281	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	5
	282	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	283	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	6
15	284	4-F-Ph	Cl	H	4-F	H	2	6
	285	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2	6
	286	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	6
	287	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	6
	288	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	20	289	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	4-F	H	1
	290	2,4-F ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	291	2,4-F ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	292	2,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	293	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	5
25	294	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	6
	295	4-Cl-Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
	296	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	297	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	6
	298	4-Cl-Ph	Cl	Cl	4-F	H	1	5
	30	299	4-Cl-Ph	CH ₃	H	H	1	5
	300	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	301	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	302	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	4-F	H	1	5
	303	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
35	304	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	305	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
	306	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	307	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	308	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	40	309	4-Br-Ph	Cl	H	H	1	5
	310	4-Br-Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
	311	4-Br-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5

	312	4-Br-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	313	4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	314	2-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	315	2-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
5	316	2-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	317	3-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	318	3-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	319	3-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	320	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	321	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
10	322	4-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	323	4-CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	324	4-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	325	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	326	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
15	327	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	328	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	329	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	330	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
20	331	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	Cl	H	1	5
	332	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	333	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	334	2-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	335	2-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
25	336	2-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	337	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	338	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	339	3-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	340	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
30	341	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	4-F	H	1	5
	342	4-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	343	4-OCH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	344	4-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	345	2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
35	346	2-Thie	Cl	H	H	H	2	5
	347	2-Thie	Cl	H	H	H	1	6
	348	2-Thie	Cl	H	4-F	H	1	5
	349	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	5
	350	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	6
40	351	2-Thie	Cl	Cl	4-F	H	1	5
	352	2-Thie	Br	H	H	H	1	5
	353	2-Thie	CH ₃	H	H	H	1	5

354	2-Thie	CH ₃	CH ₃	H	H	1	5	
355	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5	
356	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6	
357	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	4-F	H	1	5	
5	358	2-Thie	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	359	2-Thie	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	5
	360	2-Thie	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	361	2-Thie	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	H	1	5
	362	2-Thie	OCH ₃	H	H	H	1	5
10	363	2-Thie	OCH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	364	2-Thie	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	365	2-Thie	CN	H	H	H	1	5
	366	2-Thie	CN	CH ₃	H	H	1	5
	367	2-Thie	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
15	368	5-F-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	369	5-Cl-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	370	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	371	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	4
	372	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	H	2	5
20	373	4-(CH ₂) ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	374	4-O-CH ₂ CH ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	375	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
	376	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	377	2-Thie	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
25	378	2-Thie	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	379	2,3,4-F ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	380	2,3,4,5,6-F ₅ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	381	2,5-(CH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	382	2,4,6-(CH ₃) ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
30	383	3,5-(OCH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	384	4-F-Ph	=N-OH	H	H	H	1	5
	385	4-F-Ph	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	386	4-F-Ph	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	387	4-F-Ph	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
35	388	4-F-Ph	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
	389	4-F-Ph	-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	1	5
	390	2-Thie	=N-OH	H	H	H	1	5
	391	2-Thie	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	392	2-Thie	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
40	393	2-Thie	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
	394	2-Thie	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
	395	2-Thie	-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	1	5



[表3]

番号	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	m	n	
5	401	2-F-Ph	Cl	H	H	1	5	
	402	2-F-Ph	Cl	H	3-F	1	5	
	403	2-F-Ph	Cl	H	H	1	5	
	404	2-F-Ph	CH ₃	H	H	1	5	
	405	2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5	
10	406	3-F-Ph	Cl	H	H	1	5	
	407	3-F-Ph	Cl	H	3-F	1	5	
	408	3-F-Ph	Cl	Cl	H	1	5	
	409	3-F-Ph	CH ₃	H	H	1	5	
	410	3-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	1	5	
15	411	4-F-Ph	F	H	H	1	5	
	412	4-F-Ph	Cl	H	H	1	2	
	413	4-F-Ph	Cl	H	H	1	3	
	414	4-F-Ph	Cl	H	H	1	4	
	415	4-F-Ph	Cl	H	H	1	5	
20	416	4-F-Ph	Cl	H	H	1	6	
	417	4-F-Ph	Cl	H	H	1	7	
	418	4-F-Ph	Cl	H	4-F	1	5	
	419	4-F-Ph	Cl	H	3-F	1	5	
	420	4-F-Ph	Cl	H	3-F	5-F	1	5
25	421	4-F-Ph	Cl	H	3-Cl	H	1	5
	422	4-F-Ph	Cl	H	3-Br	H	1	5
	423	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	4
	424	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	425	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	1	6
30	426	4-F-Ph	Cl	Cl	4-F	H	1	5
	427	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	H	1	5
	428	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	5-F	1	5
	429	4-F-Ph	Cl	Cl	4-F	6-F	1	5

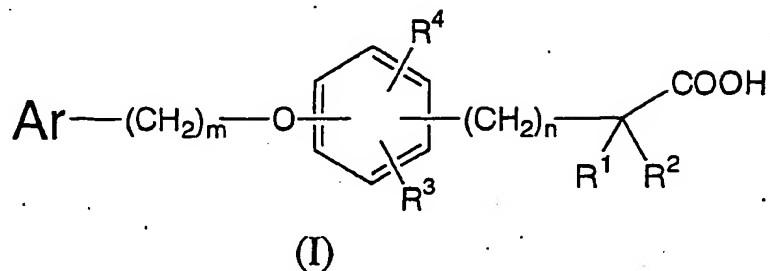
	430	4-F-Ph	Br	H	H	H	1	5
	431	4-F-Ph	I	H	H	H	1	5
	432	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	4
	433	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
5	434	4-F-Ph	CH ₃	H	5-F	H	1	5
	435	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	1	6
	436	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	437	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	2
	438	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	3
	439	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	4
10	440	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	441	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	442	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	7
	443	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	444	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	5
	445	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	6
15	446	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-Cl	H	1	5
	447	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-Br	H	1	5
	448	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	449	4-F-Ph	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	450	4-F-Ph	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	1	5
	451	4-F-Ph	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	H	1	5
20	452	4-F-Ph	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	H	H	1	5
	453	4-F-Ph	CF ₃	H	H	H	1	5
	454	4-F-Ph	CF ₃	H	H	H	1	6
	455	4-F-Ph	CF ₃	H	3-F	H	1	5
	456	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	H	1	5
	457	4-F-Ph	CH ₂ CF ₃	H	H	H	1	5
25	458	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	H	H	1	5
	459	4-F-Ph	CH ₂ Cl	H	5-F	H	1	5
	460	4-F-Ph	CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H	1	5
	461	4-F-Ph	CH ₂ Br	H	H	H	1	5
	462	4-F-Ph	CH ₂ OH	H	H	H	1	5
	463	4-F-Ph	OCH ₃	H	H	H	1	5
30	464	4-F-Ph	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	465	4-F-Ph	O(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	466	4-F-Ph	OH	H	H	H	1	5
	467	4-F-Ph	CN	H	H	H	1	5
	468	4-F-Ph	NH ₂	H	H	H	1	5
	469	4-F-Ph	NHCH ₃	H	H	H	1	5
40	470	4-F-Ph	NHCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	471	4-F-Ph	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5

	470	4-F-Ph	CONH ₂	H	H	1	5	
	473	4-F-Ph	COOH	H	H	1	5	
	474	4-F-Ph	Cl	H	3-F	5-F	1	5
	475	4-F-Ph	Cl	Cl	3-F	5-F	1	5
5	476	4-F-Ph	CH ₃	H	3-F	5-F	1	5
	477	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	5-F	1	5
	478	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	5
	479	4-F-Ph	Cl	H	3-F	H	2	5
	480	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2	5
	481	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	5
10	482	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	483	4-F-Ph	Cl	H	H	H	2	6
	484	4-F-Ph	Cl	H	3-F	H	2	6
	485	4-F-Ph	Cl	Cl	H	H	2	6
	486	4-F-Ph	CH ₃	H	H	H	2	6
	487	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	6
15	488	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	489	2,4-F ₂ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	490	2,4-F ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	491	2,4-F ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	492	2,4-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	493	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	5
20	494	4-Cl-Ph	Cl	H	H	H	1	6
	495	4-Cl-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	496	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	497	4-Cl-Ph	Cl	Cl	H	H	1	6
	498	4-Cl-Ph	Cl	Cl	3-F	H	1	5
	499	4-Cl-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
25	500	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	501	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	502	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	5
	503	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	504	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	505	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
30	506	2,4-Cl ₂ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	507	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	508	2,4-Cl ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	509	4-Br-Ph	Cl	H	H	H	1	5
	510	4-Br-Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	511	4-Br-Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
40	512	4-Br-Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	513	4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5

514	2-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5	
515	2-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5	
516	2-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5	
517	3-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5	
5	518	3-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	519	3-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	520	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	521	4-CH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	522	4-CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
10	523	4-CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	524	4-CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	525	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	526	2-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	527	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
15	528	3-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	529	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	530	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	531	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	532	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
20	533	4-CH ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	534	2-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	535	2-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
	536	2-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	537	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
25	538	3-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	539	3-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	540	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	H	H	1	5
	541	4-OCH ₃ -Ph	Cl	H	3-F	H	1	5
	542	4-OCH ₃ -Ph	Cl	Cl	H	H	1	5
30	543	4-OCH ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	544	4-OCH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	545	2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	546	2-Thie	Cl	H	H	H	2	5
	547	2-Thie	Cl	H	H	H	1	6
35	548	2-Thie	Cl	H	3-F	H	1	5
	549	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	5
	550	2-Thie	Cl	Cl	H	H	1	6
	551	2-Thie	Cl	Cl	3-F	H	1	5
	552	2-Thie	Br	H	H	H	1	5
40	553	2-Thie	CH ₃	H	H	H	1	5
	554	2-Thie	CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	555	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5

	556	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	6
	557	2-Thie	CH ₂ CH ₃	H	3-F	H	1	5
	558	2-Thie	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	559	2-Thie	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	1	5
5	560	2-Thie	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	561	2-Thie	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	H	H	1	5
	562	2-Thie	OCH ₃	H	H	H	1	5
	563	2-Thie	OCH ₃	CH ₃	H	H	1	5
	564	2-Thie	OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
10	565	2-Thie	CN	H	H	H	1	5
	566	2-Thie	CN	CH ₃	H	H	1	5
	567	2-Thie	NH(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	568	5-F-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
	569	5-Cl-2-Thie	Cl	H	H	H	1	5
15	570	3,5-F ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	571	4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	4
	572	4-F-Ph	CH ₃	CH ₃	H	H	2	5
	573	4-(CH ₂) ₂ CH ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
	574	4-O-CH ₂ CH ₂ -Ph	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2	5
20	575	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
	576	4-F-Ph	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	577	2-Thie	CH ₂ OCH ₃	H	H	H	1	5
	578	2-Thie	CH ₂ OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	579	2,3,4-F ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
25	580	2,3,4,5,6-F ₅ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	581	2,5-(CH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	582	2,4,6-(CH ₃) ₃ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	583	3,5-(OCH ₃) ₂ -Ph	CH ₃	H	H	H	1	5
	584	4-F-Ph	=N-OH	H	H	H	1	5
30	585	4-F-Ph	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	586	4-F-Ph	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	587	4-F-Ph	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
	588	4-F-Ph	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
	589	4-F-Ph	-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	1	5
35	590	2-Thie	=N-OH	H	H	H	1	5
	591	2-Thie	=N-OCH ₃	H	H	H	1	5
	592	2-Thie	=N-OCH ₂ CH ₃	H	H	H	1	5
	593	2-Thie	-CH ₂ CH ₂ -	H	H	H	1	5
	594	2-Thie	-(CH ₂) ₅ -	H	H	H	1	5
40	595	2-Thie	-(CH ₂) ₆ -	H	H	H	1	5

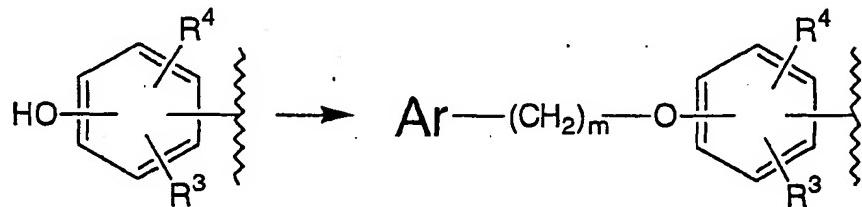
本発明の下記一般式(I)で表わされる化合物は、例えば、以下に示すような方法により製造することができる。



[上記式中及び以下の記載において、 A r 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 m 及び n は、
5 前記と同意義を示す。]

製造工程は、 $A - (CH_2)_n$ 基の導入（A工程）、 $-CH_2-COOH$ 基、 $-CH(R^1)-COOH$ 基又は $-C(R^1)(R^2)-COOH$ 基の導入（B工程）、 R^1 基及び／又は R^2 基の導入・変換（C工程）に大別することができる。以下、それぞれ詳述する。

10 (A工程)



本工程は、フェノール性水酸基（当該水酸基は保護されていても良い。）に、 $A_r - (CH_2)_n L$ (L はハロゲン原子、スルホニル基のような脱離基を示す。) で表わされる化合物を反応し、 $A_r - (CH_2)_n O-$ 基を導入する工程である。

15 反応は、好適には塩基の存在下行われる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム

ウムのようなアルカリ金属炭酸塩類を挙げることができる。

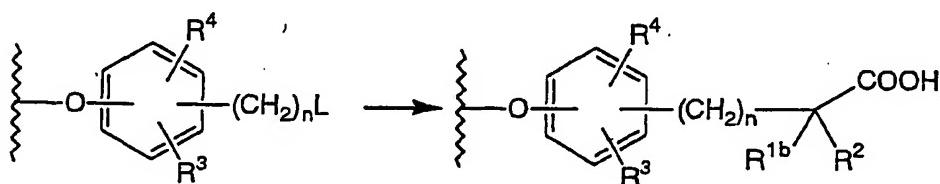
使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジメチルホルムアミドである。

本工程の例としては、例えば、実施例1の3)、4の1)、12の2)、15の3)、
5 16の1)、17の3)、18の1)、19の3)、20の1)、21の2)、22の2)、
23の2)、24の2)、25、26の3)、27の1)、28の2)、32の1)、4
6、49の1)、53の1)、56の4)を挙げることができる。

また、本工程は、フェノール性水酸基（当該水酸基は保護されていても良い。）
を、Ar- $(CH_2)_m-OH$ で表される化合物とMitsunobu反応を行う
10 ことによっても製造できる。

本工程の例としては、例えば、実施例15の3)、17の3)、47の3)、48、
50の1)、51の1)、57の1)、58の1)を挙げることができる。

(B工程)



15

[上記式中、R^{1b}は、水素原子、ハロゲン原子、C1-6アルキル基（当該アルキル基は1乃至3個のハロゲン原子、1個の水酸基又は1個のC1-6アルコキシ基で置換されていてもよい）、C1-6アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NH R⁵（R⁵は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す）、COOH基又はCONH₂基を示し、Lはハロゲン原子、スルホニル基のような脱離基又は水酸基（当該水酸基は保護されていてもよい）を示す。]

本工程は、増炭反応を行い、-CH₂-COOH基、-CH(R^{1b})-COOH基又は-C(R^{1b})(R²)-COOH基（当該カルボキシル基及びR^{1b}基は保護されていてもよい）を導入する工程である。

25 反応は、好適には塩基の存在下、ハロゲン化化合物への求核置換により行われる。

使用される求核剤の原料としては、炭素原子にアニオンを発生する化合物であれば特に限定はないが、例えば、マロン酸ジエチル、アセトアミドマロン酸ジエチルのようなマロン酸誘導体、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ブタン酸、オクタン酸、2-メチル酪酸、ジクロロ酢酸、2-シアノ酢酸メチルエステル、2
5 一シアノプロピオン酸エチルエステルのようなカルボン酸及びその誘導体を挙げることができる。好適には、一般式 $CH(R^{1b})(R^2)COOR^b$ (式中、 R^b はカルボン酸のエステル残基を示す。) で表わされる化合物を使用することができる。

使用される塩基としては、通常の反応において塩基として使用されるものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムのようなアルカリ金属水酸化物等の無機塩基類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類のような有機塩基類又はブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウム ピス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類を挙げることができ、好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウム ピス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類である。

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、好適には、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランである。

尚、反応を効果的に行わせるために、ヘキサメチルリン酸アミドのようなアミド類、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリドのような第4級アンモニウム塩類、ジベンゾー-18-クラウン-6のようなクラウンエーテル類等を添加することもできる。

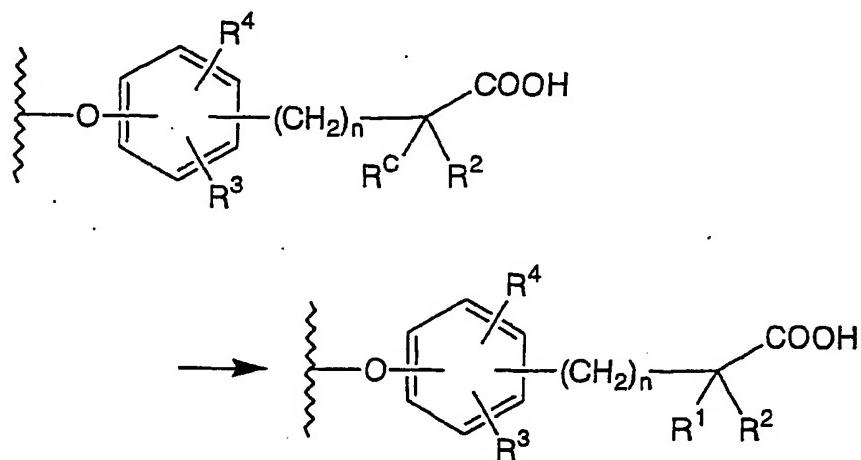
本工程において、マロン酸ジエチルやアセトアミドマロン酸ジエチル等を用いて増炭した後に、公知の方法に準じて脱炭酸を行うこともできる。

本工程の例としては、例えば、実施例2の1)、15の1)、17の1)、19の

1)、21の1)、22の1)、23の1)、24の1)、26の1)、28の1)、29、38、39、40の1)、42、54の1)を挙げることができる。

5 R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒にC3-6シクロアルキリデン基である化合物は、Lが水酸基である化合物を原料にして、実施例55に記載の方法に準じて製造することができる。

(C工程)



10 [上記式中、R^cは、水素原子、水酸基、アミノ基、カルボキシル基又はC1-C6アルコキシカルボニル基を示す。]

本工程は、カルボン酸の α 位（当該カルボン酸は保護されていても良い。）に、R¹基（当該R¹基は保護されていても良い）を導入する工程である。既に存在する α 位の置換基を他の官能基に変換する工程も本工程に含まれる。

15 R¹が、ハロゲン原子である化合物は、R^cが水酸基又はアミノ基である化合物を原料にして、実施例1の4)、3、5の1)、35、36、49の2)に記載の方法に準じて製造することができる。

R¹が、C1-6アルキル基（当該アルキル基は1乃至3個のハロゲン原子、1個のC1-6アルコキシ基又は1個の水酸基で置換されていてもよい）である化合物は、R^cが水素原子、カルボキシル基若しくはC1-C6アルコキシカルボニル

基である化合物を原料にして、実施例12の1)、30、41、43、44、52に記載の方法に準じて製造することができる。

R¹が、C1—6アルコキシ基である化合物は、R^cが水素原子又は水酸基である化合物を原料にして、実施例9の1)、32の2)、34に記載の方法に準じて製造

5 することができる。

R¹が、—NHR⁵ (R⁵は、C1—6アルキル基を示す) である化合物は、R^cがアミノ基である化合物を原料にして、実施例42の1)に記載の方法に準じて製造することができる。

R¹が、CONH₂基である化合物は、R^cがカルボキシル基又はC1—C6アル

10 コキシカルボニル基である化合物を原料にして、実施例40の2)に記載の方法に準じて製造することができる。

R¹及びR²が一緒にヒドロキシイミノ基又はC1—6アルコキシイミノ基である化合物は、R^cが水酸基である化合物を原料にして、実施例45に記載の方法に準じて製造することができる。

15

上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去

20 することによって得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組合せ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

上記各工程には、原料として、市販の化合物又は市販の化合物から既知の方法で容易に製造される化合物を用いる。原料の製造には、Stork, G. ; J. Org. Chem., 41,

3491(1976)、Labaudiniere, R. et al., J. Med. Chem., 35, 3156(1992)、Patterson, J. E. et al., J. Am. Chem. Soc., 118, 5938(1996)、Stocking, E. et al., J. Am. Chem. Soc., 122, 1675(2000)、Dilbeck, G. A. et al., J. Org. Chem., 43, 4593(1978)等が参考となる。

5 上記各工程中及び各工程間においては、生成物を単離することもできるが、単離することなく、連続して、次の反応を行うこともできる。また、各工程の順序は特に制限はなく、最終物の製造のためにそれぞれを組み合わせて行うことができる。

上記製法においては、必要に応じて、水酸基、カルボキシル基、アミノ基等の保護及び保護基の除去を行う。そのような保護基としては、公知のものを使用することができ、その保護基の導入・除去は、公知の方法により行うことができる。例えば、フェノール性水酸基のアルキル化・脱アルキル化、カルボン酸のエステル化・脱エステル化、アミノ基のカルボン酸アミド化・脱カルボン酸アミド化等を挙げることができる。

また、上記各工程中及び工程間においては、適宜、公知の酸化・還元反応を行うことにより、官能基の変換を行うことができる。

本発明の ω -アリール- α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩は、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独あるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下若しくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

これら各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、溶解剤、矫味矫臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く

使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパンノール、岸シロップ、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等

- 5 の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、澱粉等の保湿剤；
- 10 澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができます。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；又はラミナラン、カンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、
25 ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてよい。

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

その投与量は、症状、年令、体重、投与方法および剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.001mg(好ましくは0.01mg、更に好ましくは0.1mg)であり、上限として2000mg(好ましくは200mg、更に好ましくは20mg)を1回乃至数回投与することができる。

10

(発明を実施するための最良の形態)

[実施例]

(実施例1)

2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

15

1) 2-ヒドロキシー-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸：

窒素気流下、ジイソプロピルアミン25.2m1のテトラヒドロフラン(THF)溶液400m1に、-78℃で1.6M n-ブチルリチウム112m1を滴下した。30分間攪拌した後、同温度で7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸17gおよびヘキサメチルリン酸アミド(HMPA)12.8gのTHF溶液80m1を滴下した。反応液を室温に戻し、さらに50℃で30分間加温した。再び反応液を室温に戻し、酸素を30分間バーリングした。冰冷下、反応液を希塩酸で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し1.5%メタノール/クロロホルムで溶出する部分より、2-ヒドロキシー-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸16.8gを無色油状物として得た(收率93%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.75(7H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 2.64(1H, d,

$J=9.6\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 4.25(1H, dd, $J=4.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 6.82(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

2) 2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル:

2-ヒドロキシ-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 1.8 g に、酢酸 80m1 および 4.8% 呉化水素 (HB_r) 水 80m1 を加え、110°C で 3 時間加熱した。冷後、反応液を氷に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分にメタノール 100m1 およびトリメチルシリルクロライド 2m1 を加え、3 時間加熱還流した。反応液の溶媒を留去後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し 2% メタノール / クロロホルムで溶出する部分より、2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル 1.8 g を無色油状物として得た (収率 70%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.25-1.70(7H, m), 1.75-1.82(1H, m), 2.55(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.72(1H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 4.15-4.22(1H, m), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.02(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

3) 2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル:

2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル 3.0 g のジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 40m1 に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (NaH) 475mg を加え 1 時間攪拌した。さらに、同温度で 2-クロロメチルチオフェン 1.58 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム (NH₄Cl) 水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し 0.5% メタノール / クロロホルムで溶出する部分より、2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 2.65 g を無色油状物として得た (収率 64%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(7H, m), 1.73-1.82(1H, m), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 2.69(1H, d, J=5.6Hz), 3.78(3H, s), 4.15-4.20(1H, m), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=3.2Hz, 5.2Hz), 7.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.10(1H, dd, J=1.2Hz, 3.2Hz), 7.31(1H, dd, J=1.2Hz, 5.2Hz)

5 4) 2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル :

2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 2.65 g およびメタノスルホニルクロリド 915 mg の THF 溶液 10 40 ml に、氷冷下トリエチルアミン 923 mg を滴下した。1 時間後、硫酸水素カリウム水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分 3.0 7 g に DMF 15 ml および塩化リチウム (LiCl) 967 mg を加えて 40 °C に加温した。3 時間後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出する部分より、2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 2.0 g を無色油状物として得た (收率 72 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20 1.30-1.65(6H, m), 1.85-2.05(2H, m), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 3.78(3H, s), 4.27(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=3.2Hz, 5.2Hz), 7.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.10(1H, dd, J=1.2Hz, 3.2Hz), 7.31(1H, dd, J=1.2Hz, 5.2Hz)

5) 2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸 :

25 2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 2.0 g を THF 20 ml およびメタノール 10 ml に溶解し、氷冷下、1 N-水酸化ナトリウム (NaOH) 10 ml を加え 1 時間搅拌した。反応液を希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液

で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた固体をn-へキサンでよく洗浄し、2-クロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸1.65gを無色固体として得た(収率86%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.30-1.65(6H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 4.31(1H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=3.6Hz, 4.8Hz), 7.07(2H, d, J=8.4Hz), 7.10(1H, dd, J=1.2Hz, 3.6Hz), 7.31(1H, dd, J=1.2Hz, 5.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

10 25.79, 28.37, 31.29, 34.75, 34.86, 57.04, 65.13, 114.82, 126.05, 126.65, 126.70, 129.20, 135.05, 139.44, 156.37, 173.48

(実施例2)

2-アミノ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-アセタミド-2-カルベトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル:

アセトアミドマロン酸ジエチル6.39gおよび1-ヨード-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン11.7gのDMF溶液100mlに氷冷下、60%NaH1.24gを加えた。室温で5時間攪拌した後、NH₄C₁水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し0.5%メタノール/クロロホルムで溶出する部分より、2-アセタミド-2-カルベトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル11.2gを無色油状物として得た(収率78%)。

25 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.15-1.65(6H, m), 1.25(6H, t, J=6.8Hz), 2.03(3H, s), 2.18-2.25(2H, m), 2.51(2H, t, J=8.0Hz), 4.23(4H, q, J=7.2Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

2) 2-アセタミド-2-オキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸：

上記1)で得られた2-アセタミド-2-カルベトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル2.0gに2N-Na

OH 1.5m1を加えて加熱還流した。5時間後、反応液を希塩酸で酸性とした後析出した沈殿物をろ取し、2-アセタミド-2-オキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸1.6gを無色固体として得た(収率90%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CD₃OD) :

10 1.15-1.65(6H, m), 2.00(3H, s), 2.18-2.25(2H, m), 2.52(2H, t, J=7.6Hz), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, t, J=8.8Hz), 7.44(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

3) 2-アミノ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸：

15 2)で得られた2-アセタミド-2-オキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸1.6gに、1.2N-HCl 1.7m1を加えて12時間加熱還流した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して2-アミノ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸0.72gを無色固体として得た(収率50%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CD₃OD) :

1.30-1.65(6H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 3.88(1H, t, J=6.0Hz), 5.01(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.09(2H, t, J=8.8Hz), 7.44(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

25 (実施例3)

2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸及び7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸

実施例2の3)で得られた2-アミノ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸0.7gと臭化ナトリウム(NaBr)1.69gに47%HBr0.4ml、水30ml、およびジオキサン40mlを加え溶かした溶液に、氷冷下、亜硝酸ナトリウム170mgの水溶液2mlを滴下した。室温で1
5 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し0.5%メタノール/クロロホルムで溶出する部分より、2-プロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸300mgを無色固体として得た(收率41%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.23(1H, t, J=7.6Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

15 続いて、1%メタノール/クロロホルムで溶出する部分より、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸119mgを無色固体として得た(收率19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.75(7H, m), 1.80-1.90(1H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.26(1H, dd, J=4.0Hz, 7.6Hz), 4.99(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz),
20 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz; δ ppm, CDCl₃) :

24.64, 28.82, 31.46, 34.14, 34.91, 69.34, 70.12, 114.59, 115.39(d, J=21.5Hz), 129.22, 129.23(d, J=8.3Hz), 132.89(d, J=3.3Hz), 135.05, 156.59, 162.33(d, J=245.5Hz), 177.59

25 (実施例4)

2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
1) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル:

実施例1の2)で得られた2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル5.64gおよび4-フルオロベンジルクロリド3.88gのDMF溶液60mlに炭酸カリウム(K_2CO_3)6.2gを加え、50°Cで12時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し0.5%メタノール/クロロホルムで溶出する部分より7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル5.17gを無色油状物として得た(収率64%)。

10 1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):
 1.25-1.70(7H, m), 1.75-1.82(1H, m), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 2.69(1H, d, J=5.6Hz), 3.78(3H, s), 4.15-4.22(1H, m), 4.99(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

2) 2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル:

実施例1の4)と同様にして、1)で得られた7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル3.0gより2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル2.62gを無色油状物として得た(収率83%)。

20 1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):
 1.30-1.65(6H, m), 1.85-2.05(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 4.27(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

3) 2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸:

実施例1の5)と同様にして、2)で得られた2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル2.62gより2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸2.3

g を無色固体として得た (收率 91 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.31(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz),
5 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.80, 28.38, 31.31, 34.76, 34.85, 57.09, 69.40, 114.63, 115.39(d, J=21.5Hz),
129.22, 129.24(d, J=8.3Hz), 132.87(d, J=2.5Hz), 134.88, 156.64, 162.34(d, J=246Hz), 172.94

10 (実施例 5)

2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル :

実施例4の1)で得られた7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]

15 -2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル 0.66 g およびメタンスルホニルクロリド 220 mg のTHF溶液 10 ml に、氷冷下トリエチルアミン 222 mg を滴下した。1時間後、硫酸水素カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分 0.83 g をアセトン 5 ml およびエチルメチルケトン 1.5 ml に溶解し、LiBr 320 mg を加えて加熱還流した。1.5時間後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出する部分より、2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 0.53 g
20 を無色油状物として得た (收率 68 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 3.78(3H, s),
4.21(1H, t, J=8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz),

7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

2) 2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸：

実施例1の5)と同様にして、1)で得られた2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル0.53gより2-ブロモ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸0.4gを無色固体として得た(収率78%)。

¹H-NMR(400MHz, δppm, CDCl₃)：

1.30-1.65(6H, m), 1.95-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.23(1H, t, J=7.6Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz).

¹³C-NMR(100MHz, δppm, CDCl₃)：

27.08, 28.36, 31.30, 34.66, 34.83, 45.29, 69.39, 114.59, 115.39(d, J=21.6Hz), 129.22, 129.34(d, J=8.3Hz), 132.86(d, J=3.3Hz), 134.85, 156.63, 162.33(d, J=246Hz), 173.83

(実施例6)

2-クロロ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸

1) 2-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸：

実施例1の1)と同様にして、6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸4.6

20 4gより2-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸3.23gを無色油状物として得た(収率65%)。

¹H-NMR(400MHz, δppm, CDCl₃)：

1.40-1.90(6H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 2.63(1H, d, J=9.6Hz), 3.78(3H, s), 4.25(1H, dd, J=4.0Hz, 7.6Hz), 6.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz)

25 2) 2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキサン酸メチルエステル：

実施例1の2)と同様にして、1)で得られた2-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸3.23gより2-ヒドロキシ-6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキサン酸メチルエステル3.16gを無色油状物として得た(収率9

8 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 35-1. 70 (5H, m), 1. 75-1. 85 (1H, m), 2. 54 (2H, t, J=7. 6Hz), 2. 76 (1H, d, J=5. 6Hz), 3. 78 (3H, s), 4. 15-4. 22 (1H, m), 6. 74 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 02 (2H, d, J=8. 4Hz)

5

3) 6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘキサン酸メチルエステル：

実施例4の1)と同様にして、2)で得られた2-ヒドロキシ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸メチルエステル1. 5gより6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘキサン酸メチルエステル1. 48gを無色油状物として得た(收率68%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 35-1. 70 (5H, m), 1. 75-1. 85 (1H, m), 2. 56 (2H, t, J=7. 6Hz), 2. 69 (1H, d, J=6. 0Hz), 3. 78 (3H, s), 4. 15-4. 21 (1H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 88 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 06 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 40 (2H, dd, J=5. 2Hz, 8. 8Hz)

15

4) 2-クロロ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸メチルエステル：

実施例1の4)と同様にして、3)で得られた6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘキサン酸メチルエステル1. 48gより2-クロロ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸メチルエステル1. 32gを無色油状物として得た(收率85%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 40-1. 70 (4H, m), 1. 90-2. 10 (2H, m), 2. 57 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 78 (3H, s), 4. 27 (1H, dd, J=5. 6Hz, 8. 0Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 88 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 06 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 40 (2H, dd, J=5. 2Hz, 8. 8Hz)

25

5) 2-クロロ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸：

実施例1の5)と同様にして、4)で得られた2-クロロ-6-[4-(4-フ

ルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘキサン酸メチルエステル 1. 32 g より 2-クロロ-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘキサン酸 1. 1 g を無色固体として得た (收率 79 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.40-1.70(4H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 4.31(1H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.53, 30.87, 34.68, 56.96, 69.41, 114.68, 115.40(d, J=20.7Hz), 129.22, 10 129.24(d, J=8.3Hz), 132.84(d, J=3.3Hz), 134.47, 156.72, 162.35(d, J=246Hz), 173.29

(実施例 7)

2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル] プタン酸

1) 2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル) プタン酸 :

15 実施例 1 の 1) と同様にして、4-(4-メトキシフェニル) プタン酸 5.0 g より 2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル) プタン酸 3.8 g を無色油状物として得た (收率 70 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20 1.90-2.00(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.76(1H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 4.23(1H, dd, J=3.6Hz, 7.6Hz), 6.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.14(2H, d, J=8.4Hz)

2) 2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル) プタン酸メチルエステル :

実施例 1 の 2) と同様にして、1) で得られた 2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル) プタン酸 3.8 g より 2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル) プタン酸メチルエステル 3.6 g を無色油状物として得た (收率 95 %)。

25 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.85-1.95(1H, m), 2.03-2.13(1H, m), 2.65-2.75(2H, m), 2.82(1H, d, J=5.6Hz), 3.75(3H, s), 4.15-4.23(1H, m), 6.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.07(2H, d, J=8.4Hz)

3) 4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル]-2-ヒドロキシブタ

ン酸メチルエステル：

実施例1の3)と同様にして、2)で得られた2-ヒドロキシ-4-(4-ヒドロキシフェニル)ブタン酸メチルエステル3.6gより4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシブタン酸メチルエステル3.69g

5 を無色油状物として得た(収率68%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.85-1.95(1H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.65-2.75(2H, m), 2.78(2H, d, J=5.6Hz), 3.75(3H, s), 4.15-4.20(1H, m), 5.00(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.13(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

10 4) 2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ブタン酸メチルエステル：

実施例1の4)と同様にして、3)で得られた4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシブタン酸メチルエステル3.69gより2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ブタン酸メチルエステル2.87gを無色油状物として得た(収率74%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

2.15-2.35(2H, m), 2.65-2.80(2H, m), 3.76(3H, s), 4.22(1H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz), 5.00(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz), 7.11(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

20 5) 2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ブタン酸：

実施例1の5)と同様にして、4)で得られた2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ブタン酸メチルエステル2.87gより2-クロロ-4-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ブタン酸2.57gを無色固体として得た(収率93%)。

25 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

2.20-2.40(2H, m), 2.70-2.85(2H, m), 4.26(1H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz), 5.00(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz), 7.12(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

31.03, 36.41, 56.14, 69.39, 114.93, 115.43(d, J=21.5Hz), 129.23(d, J=8.3Hz), 129.50, 131.99, 132.68(d, J=3.3Hz), 157.15, 162.37(d, J=245Hz), 173.41
(実施例8)

5 2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸

1) 2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸：

実施例1の1)と同様にして、5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸4.5
3gより2-ヒドロキシ-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸3.77gを
無色油状物として得た(收率77%)。

10 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.40-1.60(4H, m), 2.53-2.63(2H, m), 2.75(1H, d, J=5.6Hz), 3.78(3H, s),
4.15-4.25(1H, m), 6.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.10(2H, d, J=8.8Hz)

2) 2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル：

実施例1の2)と同様にして、1)で得られた2-ヒドロキシ-5-(4-メト

15 キシフェニル)ペンタン酸3.77gより2-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシ
フェニル)ペンタン酸メチルエステル3.18gを無色油状物として得た(收率8
4%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.60-1.85(4H, m), 2.53-2.63(2H, m), 2.72(2H, d, J=5.6Hz), 3.78(3H, s),

20 4.15-4.25(1H, m), 6.75(2H, d, J=8.8Hz), 7.04(2H, d, J=8.8Hz)

3) 5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシペン
タン酸メチルエステル：

実施例1の3)と同様にして、2)で得られた2-ヒドロキシ-5-(4-ヒド
ロキシフェニル)ペンタン酸メチルエステル3.18gより5-[4-(4-フルオ

25 ロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル2.7
7gを無色油状物として得た(收率59%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.60-1.85(4H, m), 2.55-2.62(2H, m), 2.70(2H, d, J=5.6Hz), 3.77(3H, s),

4.18-4.23(1H, m), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz),
7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

4) 2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸メチルエステル：

5 実施例1の4)と同様にして、3)で得られた5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシペンタン酸メチルエステル2.77gより2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸メチルエステル2.1gを無色油状物として得た(収率72%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

10 1.65-2.10(4H, m), 2.60(2H, t, J=7.6Hz), 3.77(3H, s), 4.28(1H, dd, J=6.0Hz,
8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz), 7.09(2H, d,
J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

5) 2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸：

15 実施例1の5)と同様にして、4)で得られた2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸メチルエステル2.1gより2-クロロ-5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン酸1.9gを無色固体として得た(収率94%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20 1.70-1.90(2H, m), 1.92-2.15(2H, m), 2.61(2H, t, J=7.2Hz), 4.33(1H, dd,
J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.07(2H, t, J=8.8Hz),
7.09(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

27.79, 34.13, 34.20, 56.90, 69.41, 114.78, 115.40(d, J=21.6Hz), 129.23(d,
J=7.5Hz), 129.24, 132.78(d, J=3.3Hz), 133.66, 156.88, 162.35(d, J=245Hz),
173.85

(実施例9)

7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸

1) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸メチルエステル:

実施例4の1)で得られた2-ヒドロキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル1.41gのTHF溶液20mlに、

- 5 冷蔵下、60%NaH 23.5mgを加えた。5分後、ヨードメタン83.3mgを滴下して、同温度で1時間搅拌した。さらに、室温で3時間搅拌後、NH₄Cl水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出する部分より、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸メチルエステル1.0gを無色油状物として得た(收率68%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.30-1.75(8H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.38(3H, s), 3.75(3H, s), 3.75(1H, t, J=6.8Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

2) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸:

実施例1の5)と同様にして、1)で得られた7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸メチルエステル1.0gから7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシヘプタン酸7.90mgを無色固体として得た(收率82%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.30-1.65(6H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.44(3H, s), 3.80(1H, dd, J=5.2Hz, 6.8Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

24.61, 28.85, 31.41, 31.99, 34.88, 58.32, 69.39, 80.10, 114.59, 115.38(d, J=21.6Hz), 129.21, 129.22(d, J=7.4Hz), 132.88(d, J=3.3Hz), 135.03, 156.60,

162.33(d, J=246Hz), 174.93

(実施例10)

2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタ

ン酸メチルエステル：

実施例4の1)と同様にして、実施例1の2)で得られた2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル1.36gおよび4-クロロベンジルクロリド1.04gより7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル1.5gを無色油状物として得た(收率74%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.25-1.85(8H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 2.68(1H, d, J=5.6Hz), 3.78(3H, s),
4.15-4.20(1H, m), 5.00(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz),
7.35(4H, brs)

15 2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエ斯特ル：

実施例1の4)と同様にして、1)で得られた7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエ斯特ル1.5gより2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエ斯特ル1.23gを無色油状物として得た(收率78%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s),
4.26(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.35(4H, brs)

25 3) 2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸：

実施例1の5)と同様にして、2)で得られた2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエ斯特ル1.23gより2-クロロ-7-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸1.1gを

無色固体として得た（收率 9 3 %）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.30(1H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz),
5 7.35(4H, brs)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.78, 28.37, 31.30, 34.72, 34.83, 57.05, 69.28, 114.63, 128.64, 128.68,
129.24, 133.57, 134.93, 135.64, 156.54, 174.21

（実施例 1 1）

10 2-エトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
1) 2-エトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ
ン酸メチルエステル：

実施例 9 の 1) と同様に、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]
-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル 1.6 g より 2-エトキシ-7-[4
15 - (4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 1.15
g を無色油状物として得た（收率 67 %）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.22(3H, t, J=6.8Hz), 1.30-1.75(8H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.35-3.45(1H,
m), 3.55-3.65(1H, m), 3.74(3H, s), 3.83(1H, t, J=6.8Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H,
20 d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz,
8.8Hz)

2) 2-エトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ
ン酸：

実施例 1 の 5) と同様にして、1) で得られた 2-エトキシ-7-[4-(4-
25 フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 1.15 g から 2
-エトキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 8
0.00 mg を無色固体として得た（收率 72 %）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.25(3H, t, J=6.8Hz), 1.25-1.85(8H, m), 2.54(2H, t, J=8.0Hz), 3.50-3.70(2H, m), 3.89(1H, dd, J=4.8Hz, 6.4Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz).

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 15.25, 24.72, 28.85, 31.41, 32.17, 34.90, 66.47, 69.39, 78.45, 114.58, 115.38(d, J=21.6Hz), 129.21, 129.22(d, J=8.2Hz), 132.89(d, J=3.3Hz), 135.04, 156.60, 162.33(d, J=246Hz), 174.76

(実施例12)

2-ヘキシル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

10 1) 2-ヘキシル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル：

ジイソプロピルアミン4.1gのTHF溶液80mlを-30℃に冷却し、ブチルリチウムのヘキサン溶液24mlを滴下し、20分間攪拌した。次いで-50℃に冷却し、4-メトキシフェニルヘプタン酸4.0gおよびHMPA 3.0gのTHF溶液10mlを滴下した。反応液を室温に戻し、さらに1時間攪拌した後、-2

15 0℃に冷却し、1-ヨードヘキサン3.6gを滴下した。反応液を徐々に室温に戻し、さらに3時間攪拌した後、氷冷下で、3N塩酸50mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸

20 エチル(10:1)で溶出する部分より2-ヘキシル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸3.5gを得た。次いで酢酸50mlと臭化水素酸30mlを加え、5時間加熱し、還流させた。放冷後、減圧下で溶媒を留去し、残留分をメタノール

(MeOH) 60mlに溶解し、濃硫酸0.1mlを加え、6時間加熱還流させた。反応液に冰水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、2-ヘキシル-7-(4-ヒドロ

25 キシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル3.1gを油状物として得た(収率89%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.39(12H, m), 1.39-1.51(2H, m), 1.51-1.70(4H, m),

2.30-2.38(1H, m), 2.51(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.4 Hz),
7.02(2H, d, J=8.4Hz)

2) 2-ヘキシル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ
ン酸：

5 2-ヘキシル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル3.
1 g をDMF 40m1 に溶解し、4-フルオロベンジルクロリド 1.89 g および
炭酸カリウム 2.7 g を加え、50°Cで16時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エ
チル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧
下で溶媒を留去し、残分をTHF 30m1とMeOH 30m1に溶解し、4NNa
10 OH 10m1を加え、60°Cで8時間攪拌した後、3N塩酸 30m1を加え、酢酸
エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減
圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサ
ン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より2-ヘキシル-7-[4-(4-
フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 3.9 g を白色固体として得た(收
率 97%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.87(3H, t, J=7.2Hz), 1.22-1.40(12H, m), 1.40-1.53(2H, m), 1.53-1.70(4H, m),
2.30-2.38(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4 Hz),
7.03-7.14(4H, m), 7.39(2H, dd, J=8.0 Hz, 5.2Hz)

20 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

14.06, 22.56, 27.17, 27.28, 29.07, 29.17, 31.41, 31.61, 32.05, 32.17, 34.89,
45.31, 69.30, 114.49, 115.18, 115.39, 129.10, 129.13, 129.18, 132.81, 135.09,
156.49, 161.02, 163.46, 181.36

(実施例 13)

25 2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸
1) 2-エチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)オクタン酸メチルエステル：

実施例 12 の 1) と同様にして、8-(4-メトキシフェニル)オクタン酸より
2-エチル-8-(4-ヒドロキシフェニル)オクタン酸メチルエステルを無色油

状物として得た（收率 78%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.88(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.70(12H, m), 2.23-2.31(1H, m), 2.51(2H, t, J=8.0Hz), 3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.02(2H, d, J=8.8Hz)

5 2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸メチルエステル：

実施例4の1)と同様にして、1)で得られた2-エチル-8-(4ヒドロキシフェニル)オクタン酸メチルエステル3.8gより2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸メチルエステル4.0gを無色

10 油状物として得た（收率 75%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.88(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.70(12H, m), 2.23-2.31(1H, m), 2.53(2H, t, J=8.0Hz), 3.67(3H, s), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

15 3) 2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸：

実施例1の5)と同様にして、2)で得られた2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸メチルエステル3.72gより2-エチル-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸3.0gを無色固体として得た（收率 84%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.70(12H, m), 2.23-2.31(1H, m), 2.53(2H, t, J=8.0Hz), 4.97(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.38(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

25 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.80, 25.19, 27.31, 29.06, 29.44, 31.63, 31.73, 35.02, 47.09, 69.34, 114.54, 115.34(d, J=21.6Hz), 129.19, 129.19(d, J=8.3Hz), 132.90(d, J=3.3Hz), 135.27, 156.53, 162.30(d, J=246Hz), 182.74.

(実施例 1 4)

2-クロロ-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸
 1) 8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシオクタ
 タン酸メチルエステル:

5 実施例 4 の 1) と同様にして、2-ヒドロキシ-8-(4-ヒドロキシフェニル)
 オクタン酸メチルエステル 2.35 g および 4-フルオロベンジルクロリド 1.5
 4 g より 8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ
 オクタン酸メチルエステル 1.7 g を無色油状物として得た (収率 51%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

10 1.25-1.70(9H, m), 1.75-1.82(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 2.69(1H, d,
 J=5.6Hz), 3.79(3H, s), 4.15-4.22(1H, m), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz),
 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

2) 2-クロロ-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン
 酸メチルエステル:

15 実施例 1 の 4) と同様にして、1) で得られた 8-[4-(4-フルオロベンジ
 ルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシオクタン酸メチルエステル 1.6 g より 2
 -クロロ-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸メチ
 ルエステル 1.3 g を無色油状物として得た (収率 77%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

20 1.30-1.65(8H, m), 1.85-2.05(2H, m), 2.51(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s),
 4.27(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t,
 J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

3) 2-クロロ-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン
 酸:

25 実施例 1 の 5) と同様にして、2) で得られた 2-クロロ-8-[4-(4-フル
 オロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸メチルエステル 1.3 g より 2-クロ
 ロ-8-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]オクタン酸 1.1 g を
 無色固体として得た (収率 95%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(8H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 4.31(1H, dd, J=6.0Hz, 8.0Hz), 4.99(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

5 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.85, 28.72, 28.90, 31.51, 34.76, 34.98, 57.05, 69.39, 114.59, 115.39(d, J=21.5Hz), 129.21, 129.24(d, J=8.3Hz), 132.87(d, J=3.3Hz), 135.11, 156.59, 162.33(d, J=245Hz), 174.25

(実施例 15)

10 2, 2-ジメチル-7-[4-(2-テエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2, 2-ジメチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 :

ジイソプロピルアミン6.0mlのTHF溶液に、氷-メタノールで冷却下、1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液2.5mlを滴下しリチウムジイソプロピルアミド(LDA)を調製した。この溶液に、イソ酪酸1.7gとHMPA 3.5ml

15 のTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、そのまま1時間攪拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化5-(4-メトキシフェニル)ペン

タノ4.6gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、3時間攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した(×2)。有機層を濃縮乾固

した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.7%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3.6gの2,

2-ジメチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた(収率89%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25 1.18(6H, s), 1.28(4H, m), 1.48-1.62(4H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.07(2H, d, J=8.3Hz)

2) 2, 2-ジメチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル :

2, 2-ジメチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸3.6gを酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4時間後濃縮乾固し、残分をメタノ

ールに溶かし、TMSClを加え、加熱還流した。4時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2.7gの2,2-ジメチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた(收率83%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.18(6H, s), 1.28(4H, m), 1.48-1.62(4H, m), 2.51(2H, t, J=7.8Hz), 3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz).

10 3) 2,2-ジメチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

2,2-ジメチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル2.7g、トリフェニルホスフィン2.9gと2-チオフェンメタノール1.25gのエーテル溶液に、氷冷下アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)の40%トルエン溶液4.8gを加えた。反応液を室温に戻し一夜室温攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2,2-ジメチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル2.5gをオレンジ色あめ状残分として得た(收率63%)。

20 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.18(6H, s), 1.30(4H, m), 1.53(4H, m), 2.52(2H, t, J=7.7Hz), 3.66(3H, s), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, dd, J=3.5Hz, 5.0Hz), 7.09(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.1Hz, 5.0Hz)

25 4) 2,2-ジメチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

2,2-ジメチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル2.5gをエーテルに溶かし、カリウム-トキシド6.2gと水0.27mLを加え、一夜室温攪拌した。KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エ

テルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノールクロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して2, 2-ジメチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸1.0gを無色粉末として得た(收率42%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.18(6H, s), 1.30(4H, m), 1.53(4H, m), 2.52(2H, t, J=7.7Hz), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, dd, J=3.5Hz, 5.0Hz), 7.09(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.1Hz, 5.0Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

24.61, 24.89, 29.53, 31.38, 34.89, 40.34, 41.98, 64.95, 144.52, 125.76, 126.35, 126.42, 128.95, 135.13, 139.22, 156.00, 183.67

(実施例16)

2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ

ン酸

1) 2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

実施例15の2)で得られた2, 2-ジメチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル3.4g、K₂CO₃4.0gと4-フルオロベンジルクロライド2.2gのDMF懸濁液を、50℃で一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した(×3)。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル4.4gを黄色あめ状残分として得た(收率91%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.18(6H, s), 1.30(4H, m), 1.54(4H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(4H, m), 7.39(2H, dd, J=5.4Hz, 8.3Hz)

2) 2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸:

2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプ

タノール4.4gにTHF 10.0ml、メタノール10.0mlと10NN

5 a OH 10.0mlを加え、一夜加熱還流した。溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加

え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した(×3)。有機層を無水硫酸ナトリウム乾

燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メ

タノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得ら

れた残分を石油エーテルで粉末化して2, 2-ジメチル-7-[4-(4-フルオ

10 ロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸3.4gを無色粉末として得た(収率8

1%).

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.18(6H, s), 1.30(4H, m), 1.54(4H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 4.99(2H, s),
6.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(4H, m), 7.39(2H, dd, J=5.4Hz, 8.3Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

24.63, 24.88, 29.54, 31.40, 34.88, 40.34, 41.99, 69.21, 114.32, 115.02, 115.24,
128.92, 128.96, 129.01, 132.63, 132.66, 134.94, 156.28, 160.81, 163.25,
183.79

(実施例17)

20 2-メチル-7-[4-(2-テエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-メチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸:

ジイソプロピルアミン8.5mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液3.2

m lから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、プロピオン酸2.

0mlとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、その

まま1時間攪拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化5-(4-

メトキシフェニル)ペンタン7.5gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に

戻し、3時間攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した

(×3)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに

付し、0. 7 %メタノールークロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、4. 4 g の 2-メチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた (收率 71 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.17(3H, d, J=7.2Hz), 1.28(4H, m), 1.48-1.62(4H, m), 2.42(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.07(2H, d, J=8.3Hz)

2) 2-メチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

2-メチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 4. 4 g を酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かし、TMS C I を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃ で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、4. 0 g の 2-メチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた (收率 90 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.13(3H, d, J=7.2Hz), 1.27(4H, m), 1.50-1.69(4H, m), 2.43(1H, m), 2.51(2H, t, J=7.8Hz), 3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz)

3) 2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

2-メチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 4. 2 g 、トリフェニルホスフィン 4. 6 g と 2-チオフェンメタノール 2. 0 g のエーテル溶液に、氷冷下 DEAD の 40 %トルエン溶液 7. 6 g を滴下した。反応液を室温に戻し一夜室温搅拌した。反応液を濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラ

25 フィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 3. 8 g を黄色あめ状残分として得た (收率 65 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.13(3H, d, J=7.2Hz), 1.27(4H, m), 1.50-1.69(4H, m), 2.42(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.8Hz), 3.67(3H, s), 5.19(2H, s), 6.74(2H, d, J=8.3Hz), 7.04(2H, d, J=8.3Hz).

4) 2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸：

5 実施例17の3)で得られた2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル3.8gにTHF 5.0ml、メタノール5.0mlと10N NaOH 5mlを加え、加熱還流した。3時間後溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸2.0gを無色粉末として得た(収率55%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃)：

15 1.17(3H, d, J=6.8Hz), 1.34(5H, m), 1.58(3H, m), 2.45(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 5.18(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 7.00(1H, dd, J=3.5Hz, 5.0Hz), 7.08(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.0Hz, 5.0Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃)：

16.81, 26.91, 28.97, 31.36, 33.34, 34.85, 39.17, 64.91, 114.50, 125.78, 126.36, 126.42, 128.93, 135.07, 139.17, 155.98, 182.33

20 (実施例18)

7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸

1) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸メチル：

25 実施例17の2)の2-メチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル2.8gをDMFに溶かし、氷冷下NaHCO₃ 6gを加えた。そのまま室温30分攪拌した後、氷冷下、4-フルオロベンジルクロライド2.2gを加え、50℃で一夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し(×3)、NaCl水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去し、残分をシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸メチル3. 4 g を黄色あめ状残分として得た(收率84%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.17(3H, d, J=7.0Hz), 1.34(5H, m), 1.58(3H, m), 2.44(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(4H, m), 7.39(2H, dd, J=5.5Hz, 8.7Hz)

2) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸：

10 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸メチル3. 4 g にTHF 5. 0 ml、メタノール5. 0 mlと10NNaOH 5 mlを加え、加熱還流した。3時間後溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した(×3)。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸1. 7 g を無色粉末として得た(收率52%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20 1.17(3H, d, J=7.0Hz), 1.34(5H, m), 1.58(3H, m), 2.44(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(4H, m), 7.39(2H, dd, J=5.5Hz, 8.7Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25 16.81, 26.91, 28.97, 31.38, 33.35, 34.85, 39.19, 69.20, 114.32, 115.02, 115.24, 128.92, 128.95, 129.01, 132.62, 132.65, 134.90, 156.28, 160.80, 163.24, 182.41

(実施例19)

2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸：

ジイソプロピルアミン 8.0 ml と 1.6 M プチルリチウム-ヘキサン溶液 3.5 ml から氷-メタノール温度下で LDA を調製した。その溶液に、醋酸 2.3 g と HMPA 3.5 ml の THF 溶液を滴下した。反応液を 50 °C に加温し、そのまま 1 時間搅拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化 5-(4-メトキシフェニル) ベンタン 6.8 g の THF 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、2 時間搅拌した。反応液に KHSO_4 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した (×2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、5.0 g の 2-エチル-7-(4-メトキシフェニル) ヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた (收率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(4H, m), 1.44-1.68(6H, m), 2.28(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(2H, d, 8.5Hz)

2) 2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル) ヘプタン酸メチル:

15 2-エチル-7-(4-メトキシフェニル) ヘプタン酸 4.0 g を酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かし、TMSCl を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3.5 g の 2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル) ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた (收率 85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(4H, m), 1.40-1.68(6H, m), 2.28(1H, m), 2.51(2H,

25 t, J=7.6Hz), 3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.5Hz), 7.03(2H, d, 8.5Hz)

3) 2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル] ヘプタン酸メチル:

2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル) ヘプタン酸メチル 3.4 g の DM

F溶液に、氷冷下NaHCO₃ 7 gを加えた。反応液を室温に戻し30分攪拌した。反応液に氷冷下チオフェン-2-イルメチルクロライド1.8 gを加え、50℃に加温し、一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出(×2)後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル3.5 gを黄色あめ状残分として得た(收率75%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

10 0.86(3H, t, J=7.5Hz), 1.28(5H, m), 1.58(7H, m), 2.26(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.67(3H, s), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, dd, J=3.4Hz, 5.1Hz), 7.09(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.0Hz, 5.1Hz)

4) 2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル
15 3.5 gにTHF 5ml、メタノール5mlと10NNaOH 5mlを加え、加熱還流した。4時間後溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して2-エチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸2.2 gを無色粉末として得た(收率65%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.33(5H, m), 1.58(7H, m), 2.27(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 5.18(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, dd, J=3.4Hz, 5.1Hz), 7.08(3H, m), 7.30(1H, dd, J=1.0Hz, 5.1Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.72, 25.10, 27.11, 29.01, 31.34, 31.55, 34.84, 46.92, 64.91, 114.51, 125.75, 126.34, 126.40, 128.92, 135.07, 139.18, 155.98, 182.23

(実施例 20)

7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - エチルヘプタン酸

1) 7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - エチルヘプタン酸メチル：

5 実施例 19 の 2) で得られた 2 - エチル - 7 - (4 - ヒドロキシフェニル) ヘプタノン酸メチル 3.0 g の DMF 溶液に、 K_2CO_3 3.2 g と 4 - クロロベンジルクロライド 2.0 g を加え、 50°C に加温し、 一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、 分液した。水層を酢酸エチルで抽出 ($\times 2$) 後、 有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、 溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、 7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - エチルヘプタン酸メチル 3.5 g を黄色あめ状残分として得た。

1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(4H, m), 1.44-1.68(6H, m), 2.28(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.8Hz), 3.66(3H, s), 5.00(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(2H, d, 8.5Hz), 7.35(4H, m)

2) 7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - エチルヘプタン酸：

7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - エチルヘプタン酸メチル 3.5 g に THF 5 ml、 メタノール 5 ml と 10NNaOH 5 ml を加え、

20 加熱還流した。4 時間後溶媒を留去し、 $KHSO_4$ 溶液を加え酸性にした後、 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、 濃縮乾固し、 残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 1% メタノール - クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、 得られた残分を石油エーテルで粉末化して 7 - [4 - (4 - クロロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - ヘプタン酸 2.7 g を無色粉末として得た (收率 63%)。

1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.33(4H, m), 1.44-1.68(6H, m), 2.28(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.8Hz), 5.00(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.5Hz), 7.07(2H, d, 8.5Hz), 7.35(4H,

m)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

11.90, 25.31, 27.30, 29.22, 31.55, 31.76, 35.02, 47.02, 69.27, 114.51, 128.55,
128.60, 129.15, 133.46, 135.16, 135.60, 156.37, 181.60

5 (実施例 2 1)

2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-イソプロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

ジイソプロピルアミン 6.0ml と 1.6M ブチルリチウム-ヘキサン溶液 2.5
ml から氷-メタノール温度下で LDA を調製した。その溶液に、ドライアイス-
メタノールで冷却下、イソ吉草酸 1.8g と HMPA 3.0ml の THF 溶液を滴
下した。反応液を 50℃ に加温し、そのまま 1 時間攪拌した。反応液をドライアイ
ス-メタノールで冷却下、よう化 5-(4-メトキシフェニル)ペンタン 5.0g
の THF 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、2 時間攪拌した。

反応液に KHSO₄ 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した (×2)。有機層を濃縮乾
15 固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1% メタノール-ク
ロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、4.4g の 2-イ
ソプロピル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が無色アメ状残分として得
られた。

2-イソプロピル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 4.4g を酢酸に
20 溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分をメタノ
ールに溶かし、TMSCl を加え、加熱還流した。4 時間後濃縮乾固し、残分に酢
酸エチルを加え、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層
を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ク
ロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3.0g の 2-イソ
25 プロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分と
して得られた (收率 68%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.90(6H, dd, J=1.7Hz, 6.8Hz), 1.28(4H, m), 1.55(4H, m), 1.81(1H, m), 2.10(1H,

m), 2.51(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.7Hz), 7.02(2H, d, J=8.7Hz)

2) 2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

5 2-イソプロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル3.0g のDMF溶液に、氷冷下NaOH 6gを加えた。反応液を室温に戻し30分攪拌した。反応液に氷冷下チオフェン-2-イルメチルクロライド1.8gを加え、50℃に加温し、一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出(×2)後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル3.4gを黄色あめ状残分として得た(収率85%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

15 0.95(6H, dd, J=1.7Hz, 6.8Hz), 1.33(5H, m), 1.55(5H, m), 1.87(1H, m), 2.12(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(1H, dd, J=3.4Hz, 5.1Hz), 7.08(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.0Hz, 5.1Hz)

3) 2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

20 2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル3.4gにTHF 7ml、メタノール7mlと10NNaOH 7mlを加え、加熱還流した。10時間後溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して2-イソプロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸2.0gを無色粉末として得た(収率60%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.95(6H, dd, J=1.7Hz, 6.8Hz), 1.33(5H, m), 1.55(5H, m), 1.87(1H, m), 2.12(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.7Hz), 7.00(1H, dd, J=3.4Hz, 5.1Hz), 7.08(3H, m), 7.31(1H, dd, J=1.0Hz, 5.1Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

5 20.03, 20.41, 27.54, 29.07, 29.15, 30.33, 31.34, 34.83, 52.44, 64.90, 114.49, 125.75, 126.33, 126.39, 128.92, 135.07, 139.17, 155.96, 181.75

(実施例22)

2-プロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-プロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

10 ジイソプロピルアミン7.0mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液2.5mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、吉草酸1.8gとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下した。反応液を50℃に加温し、そのまま1時間搅拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化5-(4-メトキシフェニル)ペンタン4.5gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、2時間搅拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した(×2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2.8gの2-プロピル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた(收率68%)。

20 2-プロピル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸2.8gを酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4時間後濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かし、TMSClを加え、加熱還流した。3時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2.1gの2-プロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた(收率75%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.90(3H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.70(12H, m), 2.36(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz),
3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.5Hz), 7.02(2H, d, 8.5Hz)

2) 2-プロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

5 2-プロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 2. 1 g の D
MF 溶液に、氷冷下 NaOH 4 g を加えた。反応液を室温に戻し 30 分攪拌した。
反応液に氷冷下チオフェン-2-イルメチルクロライド 1. 4 g を加え、50°C に
加温し、一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エ
チルで抽出 (× 2) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去
10 した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出さ
せた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-プロピル-7-[4-(2-チエ
ニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2. 1 g を黄色あめ状残分として得た
(收率 74 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

15 0.89(3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.60(12H, m), 2.34(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.5Hz),
3.66(3H, s), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(1H, dd, J=3.7Hz, 4.9Hz),
7.09(3H, m), 7.31(1H, d, J=4.9Hz)

3) 2-プロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

2-プロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチ
20 ル 3. 5 g に THF 5 ml、メタノール 5 ml と 10NNaOH 5 ml を加え、加
熱還流した。4 時間後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させ
た。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化し
25 て 2-プロピル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸 2.
2 g を無色粉末として得た (收率 65 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.63(12H, m), 2.36(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.5Hz),

5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(1H, dd, J=3.7Hz, 4.9Hz), 7.09(3H, m),
7.31(1H, d, J=4.9Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

13.95, 20.47, 27.10, 29.00, 31.33, 31.96, 34.21, 34.83, 45.17, 64.90, 144.49,

5 125.75, 126.33, 126.39, 128.91, 135.05, 139.17, 155.97, 182.54

(実施例 23)

2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-ヘキシル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

ジイソプロピルアミン7.0mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液2.5

10 mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、オクタン酸2.

6gとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下した。反応液を50℃に加温し、そのまま1時間攪拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化5-(4-メトキシフェニル)ペンタン5.0gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、2時間攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出

15 した(×2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2.8gの2-ヘキシル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた(收率53%)。

2-ヘキシル-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸2.8gを酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。6時間後濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かし、TMSClを加え、加熱還流した。3時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2.5gの2-ヘキシル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた(收率89%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.32(12H, m), 1.46(2H, m), 1.16(4H, m), 2.33(1H,

m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.67(3H, s), 6.74(2H, d, J=8.5Hz), 7.02(2H, d, 8.5Hz)

2) 2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

- 5 2-ヘキシル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル2.5gのDMF溶液に、氷冷下NaH0.32gを加えた。反応液を室温に戻し30分攪拌した。反応液に氷冷下チオフェン-2-イルメチルクロライド1.0gを加え、50℃に加温し、一夜攪拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出(×2)後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル2.0gを黄色あめ状残分として得た(收率62%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

- 15 0.87(3H, t, J=6.6Hz), 1.28(12H, m), 1.46(2H, m), 1.58(4H, m), 2.33(1H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 5.17(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=3.5Hz, 5.1Hz), 7.07(3H, m), 7.29(1H, dd, J=0.8Hz, 5.1Hz)

3) 2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

- 2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル2.5gにTHF 5ml、メタノール5mlと10NNaOH 5mlを加え、一夜加熱還流した。溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した(×2)。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して2-ヘキシル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸1.2gを無色粉末として得た(收率62%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

- 0.87(3H, t, J=6.6Hz), 1.28(12H, m), 1.46(2H, m), 1.58(4H, m), 2.33(1H, m),

2.53(2H, t, J=7.6Hz), 5.17(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.5Hz), 6.98(1H, dd, J=3.5Hz,
5.1Hz), 7.07(3H, m), 7.29(1H, dd, J=0.8Hz, 5.1Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

14.03, 22.53, 27.12, 27.22, 29.01, 29.12, 31.34, 31.55, 31.96, 32.08, 34.84,

5 45.42, 64.89, 114.49, 125.74, 126.33, 126.49, 128.83, 135.04, 139.17, 155.97,

182.57

(実施例 24)

2-エチル-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

10 1) 2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルヘプタン酸メチル:
ジイソプロピルアミン7.0mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液28
mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、2-メチル酪酸
2.0gとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下した。反応液を50℃に加温し、
そのまま1時間搅拌した。反応液をドライアイス-メタノールで冷却下、よう化5
15 - (4-メトキシフェニル)ペンタン5.0gのTHF溶液を滴下した。反応液を
室温に戻し、2時間搅拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽
出した(×2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃
縮乾固すると、2.7gの2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)-2-メチ
20 ルヘプタン酸が無色アメ状残分として得られた(收率59%)。

2-エチル-7-(4-メトキシフェニル)-2-メチルヘプタン酸2.7gを
酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4時間後濃縮乾固し、残分を
メタノールに溶かし、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)を加え、加熱還流
した。1.2時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄
25 した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクション
を濃縮乾固すると、2.0gの2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-2
-メチルヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた(收率73%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(3H, s), 1.36-1.52(10H, m), 2.52(2H, t, J=7.5Hz),
3.68(3H, s), 6.73(2H, d, J=8.5Hz), 6.98(2H, d, J=8.5Hz)

5 2-エチル-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸：

2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルヘプタン酸メチル 2.0 g と K₂CO₃ 3.0 g の DMF 溶液に、チオフェン-2-イルメチルクロライド 1.0 g を加え、50°C に加温し、一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出 (×2) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-エチル-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2.3 g を黄色あめ状残分として得た。

10 15 20 25 2-エチル-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2.3 g に THF 5 ml、メタノール 5 ml と 10 N NaOH 5 ml を加え、加熱還流した。2 日後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して 2-エチル-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸 1.0 g を無色粉末として得た (収率 45%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.11(3H, s), 1.36-1.52(10H, m), 2.52(2H, t, J=7.5Hz),
5.18(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.1Hz), 6.99(1H, t, J=3.9Hz), 7.08(3H, m), 7.31(1H,

d, J=4.6Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

8.86, 20.44, 24.26, 29.59, 31.39, 31.62, 34.89, 38.51, 45.97, 64.93, 114.51,
125.76, 126.35, 126.42, 128.95, 135.13, 139.21, 155.99, 183.25

(実施例 25)

2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸：

実施例 24 の 1) で得られた 2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルヘプタン酸メチル 2.9 g と K_2CO_3 4.3 g の DMF 溶液に、4-フルオロベンジルオキシクロライド 1.8 g を加え、50°C に加温し、一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出 (X 2) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸メチル 3.0 g を黄色あめ状残分として得た。

2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸メチル 3.0 g に THF 10 ml、メタノール 10 ml と 10 N NaOH 10 ml を加え、加熱還流した。2 日後溶媒を留去し、 $KHSO_4$ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して 2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタン酸 2.3 g を無色粉末として得た (收率 59%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.86 (3H, t, J=7.3Hz), 1.11 (3H, s), 1.20-1.71 (10H, m), 2.53 (2H, t, J=7.7Hz), 4.99 (2H, s), 6.87 (2H, d, J=8.1Hz), 7.06 (4H, m), 7.39 (2H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz).

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

8.85, 20.41, 24.25, 29.58, 31.40, 31.61, 34.87, 38.50, 45.99, 69.19, 114.32, 115.00, 115.22, 128.91, 128.96, 128.99, 132.63, 132.66, 134.93, 156.27, 160.79, 163.23, 183.90

(実施例 26)

2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2, 2-ジクロロ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸:

ジイソプロピルアミン10mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液3.7mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、ドライアイス-メタノール温度下、ジクロロ酢酸3.2gとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下

5 した。そのまま1時間攪拌し、よう化5-(4-メトキシフェニル)ペンタン7.0gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、2時間攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した(×2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、6.8gの2, 2-ジクロロ-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸が淡黄色アメ状残分として得られた(收率95%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.40(2H, m), 1.64(4H, m), 2.42(2H, t, J=8.0Hz), 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 6.82(2H, d, J=8.5Hz), 7.08(2H, d, 8.5Hz)

15 2) 2, 2-ジクロロ-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

2, 2-ジクロロ-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸2.8gを酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え、加熱還流した。4時間後濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かし、TMSClを加え、加熱還流した。3時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、6.2gの2, 2-ジクロロ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが無色アメ状残分として得られた(收率91%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

25 1.39(2H, m), 1.62(4H, m), 2.41(2H, t, J=8.0Hz), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 3.89(3H, s), 6.76(2H, d, J=8.5Hz), 7.03(2H, d, J=8.5Hz)

3) 2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

2, 2-ジクロロ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル3. 1 g と K_2CO_3 4. 5 g の DMF 溶液に チオフェン-2-イルメチルクロライド 1. 6 g を加え、50°C に加温し、一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出 (× 2) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 3. 1 g を黄色あめ状残分として得た (收率 75%)。

1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) : 1.39(2H, m), 1.60(4H, m), 2.40(2H, t, J=8.0Hz), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 3.88(3H, s), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.5Hz), 7.00(1H, dd, J=3.7Hz, 4.9Hz), 7.09(3H, m), 7.32(1H, dd, J=0.8Hz, 4.9Hz)

4) 2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸 :

15 2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 3. 1 g に THF 5 ml、メタノール 5 ml と 3NNaOH 5 ml を加え室温搅拌した。2時間後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して 2, 2-ジクロロ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸 2. 1 g を無色粉末として得た (收率 70%)。

1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.40(2H, m), 1.63(4H, m), 2.42(2H, t, J=8.0Hz), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, dd, J=3.5Hz, 4.9Hz), 7.09(3H, m), 7.31(1H, d, J=4.9Hz)

^{13}C -NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

24.81, 28.20, 31.06, 34.65, 44.71, 64.97, 84.07, 114.64, 125.81, 126.41,

126.44, 128.94, 134.74, 138.99, 155.95, 169.91

(実施例 27)

2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

5 1) 2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル:

2, 2-ジクロロ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 2.7 g と K_2CO_3 2.5 g の DMF 溶液に 4-フルオロベンジルクロライド 1.5 g を加え、50°C に加温し、一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。

10 水層を酢酸エチルで抽出 ($\times 2$) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2.9 g を黄色あめ状残分として得た (收率 79%)。

15 1H -NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.38 (2H, m), 1.63 (4H, m), 2.41 (2H, t, J=8.0Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 3.88 (3H, s), 5.00 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.3Hz), 7.07 (4H, m), 7.39 (2H, dd, J=5.3Hz, 8.3Hz)

2) 2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸:

2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2.9 g に THF 5 ml、メタノール 5 ml と 3NNaOH 5 ml を加え室温搅拌した。2 時間後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して 2, 2-ジクロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 1.5 g を無色粉末として得た (收率 53%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.40(2H, m), 1.63(4H, m), 2.41(2H, t, J=8.0Hz), 2.56(2H, t, =7.5Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.3Hz), 7.07(4H, m), 7.39(2H, dd, J=5.3Hz, 8.3Hz).

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

5 24.84, 28.24, 31.12, 34.67, 44.77, 69.26, 84.07, 114.42, 115.04, 115.25, 128.95, 128.98, 129.03, 132.53, 132.57, 134.55, 156.32, 160.82, 163.25, 169.28

(実施例28)

2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フ

10 ェニル]ヘプタン酸

1) 2, 2-ジクロロ-7-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル:

ジイソプロピルアミン9.0mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液3.3mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、ドライアイス-メタノール温度下、ジクロロ酢酸3.2gとHMPA 5.0mlのTHF溶液を滴下した。そのまま1時間攪拌し、よう化5-(3-フルオロー-4-t-ブチルジメチルシリルオキシフェニル)ペンタン9.1gのTHF溶液を滴下した。反応液を室温に戻し、1時間攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した(x2)。有機層を濃縮乾固した後、残分シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、8.9gの2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]ヘプタン酸が淡黄色固体として得られた(収率95%)。

2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)フェニル]ヘプタン酸8.9gをメタノールに溶かし、TMSClを加え、加熱還流した。3時間後濃縮乾固し、残分に酢酸エチルを加え、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層を酢酸エチル抽出し、有機層を合わせ濃縮乾固した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当フラクション

を濃縮乾固すると、6. 3 g の 2, 2-ジクロロ-7-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルが黄色アメ状残分として得られた(收率 91 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 39 (2H, m), 1. 62 (4H, m), 2. 40 (2H, d, J=8. 0Hz), 2. 53 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 89 (3H, s), 6. 81 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 88 (2H, m)

5 2) 2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル :

2, 2-ジクロロ-7-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 6. 3 g と K₂CO₃, 4. 00 g の DMF 溶液に 4-フルオロベンジルクロライド 3. 0 g を加え、50°C に加温し、一夜搅拌した。反応液に酢酸エチルと水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出 (× 2) 後、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウム乾燥の後、溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 7. 0 g を黄色あめ状残分として得た(收率 83 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 40 (2H, m), 1. 63 (4H, m), 2. 40 (2H, t, J=8. 0Hz), 2. 55 (2H, t, J=7. 5Hz), 3. 88 (3H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 82 (1H, d, J=8. 5Hz), 6. 89 (2H, m), 7. 06 (2H, t, J=8. 5Hz), 7. 41 (2H, dd, J=5. 6Hz, 8. 5Hz)

20 3) 2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 :

2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 7. 0 g に THF 10mL、メタノール 10mL と 3 NNaOH 10mL を加え室温搅拌した。2 時間後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥の後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルで粉末化して 2, 2-ジクロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-

フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸 5.0 g を無色粉末として得た(収率 74 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.40(2H, m), 1.63(4H, m), 2.42(2H, t, J=8.0Hz), 2.55(2H, t, J=7.5Hz), 5.06(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.5Hz), 6.89(2H, m), 7.06(2H, t, J=8.5Hz), 7.41(2H, dd, J=5.6Hz, 8.5Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

24.99, 28.36, 30.97, 34.81, 44.88, 71.13, 84.07, 115.26, 115.47, 115.98, 116.05, 116.23, 123.66, 123.69, 129.20, 129.28, 132.33, 132.35, 136.22, 10 136.27, 144.14, 144.25, 151.42, 153.86, 161.10, 163.55, 169.66

(実施例 29)

2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸
ジイソプロピルアミン 1.73 g の THF 溶液 50 mL を -30°C に冷却し、ブ

チルリチウムのヘキサン溶液 9.8 mL を滴下し、20 分間攪拌した。次いで -5

15 0°C に冷却し、ブタン酸 723 mg および HMPA 1.47 g の THF 溶液 8 mL
を滴下した。反応液を室温に戻し、さらに 30 ~ 40°C で 30 分間攪拌した後、-78°C に冷却し、1-ヨード 5-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニルペント

ン 2.73 g を滴下した。反応液を徐々に室温に戻し、さらに 3 時間間攪拌した後、氷冷下で、1 N 塩酸 50 mL を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で

20 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1) で溶出する部分より 2-エチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタ

ン酸 1.30 g を白色固体として得た(収率 53 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25 0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.41(4H, m), 1.41-1.71(6H, m), 2.24-2.32(1H, m),
2.53(2H, t, J=7.6Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4), 7.02-7.14(4H, m),
7.39(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.82, 25.23, 27.23, 29.15, 31.49, 31.69, 34.97, 47.05, 69.38, 114.57, 115.26,
115.48, 129.18, 129.21, 129.26, 132.89, 132.92, 135.18, 156.57, 161.10,
163.55, 182.31

(実施例 30)

- 5 2-エチル-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
1) 7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ
ン酸メチルエステル

2-フルオロアニソール 7.0 g とエチル ピメロイルクロリド 11.0 g を塩
10 化メチレン 40 ml に溶解し、氷冷下で無水塩化アルミニウム 10.6 g を 15 分
間で加え、そのまま 3 時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、エーテル 50 ml を加え
て分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留
去した。残分に n-ヘキサンを加え、攪拌しながら -50 °C に冷却し、固化させ、
沈殿を冷ヘキサンで洗浄し、7-(3-フルオロー-4-メトキシフェニル)-7-
15 オキソヘプタン酸エチルエステル 9.4 g を白色固体として得た。

このエチルエステル 9.4 g をトリフルオロ酢酸 40 ml に溶解し、氷冷下でト
リエチルシラン 9.2 g を滴下し、反応液を同温度で 2 時間攪拌した後、室温で 1
6 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、油状残留物を酢酸 30 ml と 47% 臭
化水素酸 30 ml を加え、3 時間加熱還流した後、水を加え、酢酸エチル抽出した。
20 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去
した。この残留物をメタノール 80 ml に溶解し、濃硫酸 0.1 ml を加え、3 時
間加熱還流した。冷却後、減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分
より 7-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル 6.
25 6 g (82%) を淡黄色固体として得た。

このメチルエステル 5.8 g を DMF 60 ml に溶解し、4-フルオロベンジル
クロリド 3.96 g および炭酸カリウム 6.3 g を加え、50 °C で 16 時間攪拌し
た後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より7-[3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル7.6g(92%)を淡黄色油状物として得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.26-1.40(4H, m), 1.51-1.68(4H, m), 2.29(2H, t, J=7.6Hz), 2.52(2H, t, J=7.6Hz), 3.66(3H, s), 5.06(2H, s), 6.80-6.93(3H, m), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz).

10 2-エチル-7-[3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

ジイソプロピルアミン1.96gのTHF溶液50mlを-30℃に冷却し、ブチルリチウムのヘキサン溶液11.8mlを滴下し、20分間攪拌した。次いで-78℃に冷却し、1)で製造した7-[3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル5.0gおよびHMPA 2.48gのTHF溶液8mlを滴下した。反応液を同温度で1時間攪拌した後、ヨウ化エチル2.37gを滴下した。反応液をそのまま30分間攪拌した後、徐々に0℃に昇温し、1時間間攪拌した後、氷冷下で、1N塩酸50mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より2-エチル-7-[3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル4.3g(80%)を淡黄色油状物として得た。次いでTHF 30mlとMeOH 30mlに溶解し、4NNaOH 5mlを加え、60℃で4時間攪拌した後、3N塩酸10mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH(0.5%)で溶出する部分より2-エチル-7-[3-フルオロ-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸3.3g(79%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.40(4H, m), 1.42-1.80(6H, m), 2.24-2.32(1H, m), 2.51(2H, t, J=7.6Hz), 5.05(2H, s), 6.80-6.92(3H, m), 7.05(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz).

5 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.80, 25.23, 27.18, 29.05, 31.63, 34.90, 47.03, 71.05, 115.28, 115.49, 115.91, 116.07, 116.24, 123.68, 123.72, 129.24, 129.32, 132.45, 132.48, 136.67, 136.73, 144.13, 144.24, 151.47, 153.91, 161.18, 163.63, 182.41.

(実施例 3 1)

10 2-プロピル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
実施例 2 2 と同様にして、2-プロピル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタ
ン酸メチルエステル 1.6 g より、標記化合物 1.52 g を得た (收率 82%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.91(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.53(8H, m), 1.53-1.70(4H, m), 2.32-2.38(1H, m),

15 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.03-7.14(4H, m), 7.39(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

14.06, 20.61, 27.25, 29.15, 31.50, 32.12, 34.38, 34.97, 45.19, 69.39, 114.57, 115.27, 115.48, 129.19, 129.21, 129.27, 132.89, 132.92, 135.18, 156.57,

20 161.10, 163.55, 181.82

(実施例 3 2)

2-メトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸
メチルエステル :

25 2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル 1.
4 g を DMF 20 ml に溶解し、2-クロロメチルチオフェン 1.47 g および炭
酸カリウム 1.7 g を加え、40 °C で 16 時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチ
ル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下

で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出する部分より2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル1.4gを淡黄色油状物として得た(收率72%)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 23-1.52(4H, m), 1.52-1.68(3H, m), 1.72-1.84(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s), 4.18(1H, dd, J=7.2Hz, 4.0Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz).

2) 2-メトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

10 水素化ナトリウム(NaH)0.132gをTHF 15mIとDMF 10mIに懸濁させ、窒素雰囲気下室温で、2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル1.0gを加え、30分間攪拌した。ついでヨードメタン1.4gを加え、40°Cで6時間攪拌した後、氷冷下で、1N塩酸20mIを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をTHF 20mIとMeOH 10mIに溶解し、4NNaOH 4mIを加え、室温で1時間攪拌した後、3N塩酸10mIを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH(0.7%)で溶出する部分より標記化合物15 0.71gを淡黄色油状物として得た(收率68%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.31-1.40(2H, m), 1.40-1.50(2H, m), 1.55-1.65(2H, m), 1.71-1.97(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.43(3H, s), 3.79(1H, dd, J=6.8Hz, 5.2Hz), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H,

25 dd, J=5.2Hz, 1.2Hz)

(実施例33)

2-エトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

実施例32と同様にして、2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘ

ブタン酸メチルエステル1.3 g より、標記化合物0.97 gを得た(收率52%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.29-1.52(4H, m), 1.52-1.68(2H, m), 1.71-1.96(2H, m),
 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 3.48-3.56(1H, m), 3.59-3.70(1H, m), 3.88(1H, dd,
 5 J=6.4Hz, 5.2Hz), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz,
 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz)

(実施例34)

2-メチル-2-メトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

10 ジイソプロピルアミン2.6 g のTHF溶液50m1を-30℃に冷却し、ブチ
 リリチウムのヘキサン溶液16m1を滴下し、20分間攪拌した。次いで-50℃
 に冷却し、2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン
 酸2.8 g およびHMPA 1.5 g のTHF溶液5m1を滴下した。反応液を室温に
 戻し、さらに40℃に1時間攪拌した後、室温冷却し、酸素ガスを20分間通導
 15 した。反応液に氷冷下で、3N塩酸30m1を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を
 飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH (1.5%)
 で溶出する部分より2-ヒドロキシ-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメト
 キシ)フェニル]ヘプタン酸0.70 g を淡黄色油状物として得た。次いでDMF
 20 10m1に溶解し、ヨードメタン1.1 g および炭酸セシウム0.98 g を加え、3
 0℃で16時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩
 水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(5:1)で溶出する
 25 部分より、2-ヒドロキシ-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)
 フェニル]ヘプタン酸メチルエステルを得た。このメチルエステル0.52 g より、
 実施例32の2)と同様にして、標記化合物0.26 g (12%全收率)を得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.16-1.47(4H, m), 1.42(3H, s), 1.51-1.64(2H, m), 1.66-1.85(2H, m), 2.53(2H,

t, J=7.6Hz), 3.31(3H, s), 5.19(2H, s), 6.89(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20.95, 23.29, 29.12, 31.40, 34.89, 36.40, 51.04, 65.04, 65.08, 80.26, 114.75,

5 125.99, 126.59, 126.64, 129.17, 135.18, 139.42, 156.28, 177.04

(実施例35)

2-ブロモ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸

実施例1の3)で得られた2-ヒドロキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル3.0gをTHF 40mlに溶解し、窒素雰

10 囲気下、トリエチルアミン1.0gを加え、氷冷下でメタンスルホニルクロリド1.

0gを滴下し、1時間攪拌した。反応液に5%クエン酸を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をアセトン15mlと2-ブタノン50mlに溶解し、臭化リチウム1.1gを加え、2時間加熱還流させた。反応液に氷水を加え、酢酸エチル抽出

15 した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より、2-ブロモ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステルを油状物として得た。ついでTHF 3

0mlとMeOH 10mlに溶解し、氷冷下で1NNaOH 16mlを加え、30

20 分間攪拌した後、1N塩酸20mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH(0.5%)で溶出する部分より標記化合物2.46gを白色固体として得た(収率72%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25 1.29-1.68(6H, m), 1.94-2.15(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 4.23(1H, t, J=7.6Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

27.06, 28.34, 31.26, 34.59, 34.83, 45.32, 65.10, 114.82, 126.05, 126.65,
126.68, 129.19, 135.02, 139.40, 156.34, 175.17

(実施例3 6)

2-クロロ-7-[4-(5-クロロ-2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタ

5
ン酸

実施例3 2の1)と同様にして得られた2-ヒドロキシ-7-[4-(5-クロロ-2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル1.6 gをTHF 30 mlに溶解し、窒素雰囲気下、トリエチルアミン0.52 gを加え、氷冷下でメタンスルホニルクロリド0.51 gを滴下し、1時間攪拌した。反応液に5%

10
クエン酸を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をDMF 20 mlに溶解し、塩化リチウム0.36 gを加え、50°Cで3時間攪拌した。反応液に冰水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサ

15
ン-酢酸エチル(20:1)で溶出する部分より、2-クロロ-7-[4-(5-クロロ-2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステルを油状物として得た。ついでTHF 10 mlとMeOH 5 mlに溶解し、氷冷下で1NNaO H 3 mlを加え、30分間攪拌した後、1N塩酸20 mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒20
を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-Me OH(0.5%)で溶出する部分より標記化合物0.75 gを白色固体として得た(收率46%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.29-1.41(2H, m), 1.41-1.67(4H, m), 1.87-2.10(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz),

25
4.30(1H, dd, J=8.4Hz, 5.6Hz), 5.08(2H, s), 6.79(2H, d, J=3.6Hz), 6.84-6.91(2H, m), 7.08(2H, d, J=8.4Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.77, 28.36, 31.27, 34.72, 34.84, 57.08, 65.27, 114.82, 125.63, 125.88,

129.25, 130.51, 135.31, 138.30, 156.06, 174.11

(実施例 3 7)

2-クロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

- 5 1) 2-ヒドロキシ-7-[3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル]ヘプタン酸メチルエステル:

実施例 4 と同様にして 2-フルオロアニソール 1.5 g より、2-ヒドロキシ-7-(3-フルオロー-4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル 10.9 g を白色固体として得た (収率 34 %)。

- 10 2) 2-クロロ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸:

実施例 3 2 の 1) と同様にして上記 1) より 2-ヒドロキシ-7-[3-フルオロー-4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステルを得、このメチルエステル 6.1 g より、実施例 3 6 と同様にして、標記化合物 4.0 g を白色固体として得た (収率 65 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.24-1.68(6H, m), 1.89-2.10(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 4.31(1H, dd, J=8.0Hz, 6.0Hz), 5.06(2H, s), 6.80-6.92(2H, m), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.41(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz)

- 20 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25.64, 28.21, 30.87, 34.57, 34.71, 56.87, 71.00, 115.22, 115.44, 115.91, 116.00, 116.18, 123.62, 123.65, 129.17, 129.25, 132.34, 132.37, 136.27, 136.32, 144.15, 144.26, 151.44, 153.88, 161.13, 163.57, 174.80

(実施例 3 8)

- 25 2-シアノ-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸:

水素化ナトリウム 0.205 g を DMF 10 ml に懸濁させ、窒素雰囲気下冰冷で、2-シアノプロピオン酸エチルエステル 0.8 g を加え、室温で 30 分間攪拌

した。ついで 1-ヨード 5-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニルペンタン(実施例 29 と同様にして得られる) 1.7 g を滴下した。反応液を室温に戻し、さらに 1 時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より、2-シアノ-2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステルを得た。このエチルエステルを THF 15 ml と MeOH 15 ml に溶解し、氷冷下で 1 N NaOH 13 ml を加えた後、1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 20 ml を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH(0.5%) で溶出する部分より標記化合物 1.1 g を白色固体として得た(収率 70%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.23-1.53(4H, m), 1.53-1.70(2H, m), 1.63(3H, s), 1.70-1.94(1H, m), 1.97-2.04(1H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz).

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

23.30, 25.27, 28.64, 31.13, 34.78, 37.93, 44.20, 65.10, 114.82, 119.26, 126.03, 126.65, 129.17, 134.90, 139.33, 156.29, 174.44

20 (実施例 39)

2-シアノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸：

水素化ナトリウム 0.121 g を DMF 8 ml に懸濁させ、窒素雰囲気下氷冷で、2-シアノ酢酸メチルエステル 0.6 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。ついで 1-ヨード 5-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニルペンタン(実施例 29 と同様にして得られる) 0.78 g を氷冷で加えた。反応液を室温に戻し、さらに 1 時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より、

2-シアノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステルを得た。このメチルエステルをTHF 10mIとMeOH 10mIに溶解し、氷冷下で1NNaOH 6mIを加えた後、1時間攪拌した。反応液に1N塩酸10mIを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH(0.5%)で溶出する部分より標記化合物0.35gを白色固体として得た(収率51%)。

¹H-NMR(400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.44(2H, m), 1.58-1.68(4H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.6Hz),
10 3.54(1H, t, J=6.8Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz,
4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz).

¹³C-NMR(100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

26.56, 28.16, 29.64, 31.01, 34.69, 37.47, 65.05, 114.78, 115.78, 125.99,
126.61, 129.11, 134.79, 139.26, 156.25, 170.78

15 (実施例40)

2-アミノカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 2-カルボキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル:

20 水素化ナトリウム1.09gをDMF 30mIに懸濁させ、窒素雰囲気下氷冷で、マロン酸ジエチルエステル3.26gを加え、室温30分間攪拌した。ついで1-ヨード5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタン6.0gのDMF溶液10mIを-10°Cで加えた。反応液を室温に戻し、さらに1時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃で溶出する部分より、2-エトキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル10.3gを油状物として得た。このジエチルエステルをTHF 20mIとエタノール3

0m l に溶解し、氷冷下で 0. 5 N NaOH 5 7 m l を滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 3 0 m l を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、CHCl₃-MeOH (1%) で溶出

5 する部分より 2-カルボキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル 3. 56 g を無色油状物として得た (收率 55%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 28 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 20-1. 44 (4H, m), 1. 51-1. 74 (2H, m), 1. 84-2. 00 (2H, m),
2. 53 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 36 (1H, t, J=7. 6Hz), 4. 22 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 99 (2H,

10 s), 6. 87 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 02-7. 14 (4H, m), 7. 39 (2H, dd, J=8. 0Hz, 5. 2Hz)
2) 2-アミノカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 :

1) 得られた 2-カルボキシ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル 1. 0 g を塩化メチレン 5 m l に溶解し、塩化チオニル 0. 4 g と DMF 1 滴を加え、1 時間加熱還流した。反応液を減圧下で濃縮乾固し、残分を THF 5 m l に溶解し、氷冷下で濃アンモニア水 0. 5 m l を加え、20 分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残分にヘキサン-酢酸エチル (30 : 1) を加え、析出結晶を同溶媒で洗浄して、2-アミノカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル 0. 59 g を得た (收率 59%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 28 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 13-1. 44 (4H, m), 1. 50-1. 75 (2H, m), 1. 84-2. 00 (2H, m),
2. 53 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 21 (1H, t, J=7. 6Hz), 4. 20 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 99 (2H,

25 s), 5. 51 (1H, brs), 6. 58 (1H, brs), 6. 87 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 02-7. 14 (4H, m),
7. 39 (2H, dd, J=8. 0Hz, 5. 2Hz)

上記のエチルエステル 0. 59 g を THF 5 m l と MeOH 5 m l に溶解し、氷冷下で 2 N NaOH 1. 5 m l を加え、室温で 1 時間攪拌した後、1 N 塩酸 4 m l

を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をエーテル-ヘキサン（1：1）で洗浄し、標記化合物0.51gを白色固体として得た（收率93%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CD₃OD) :

- 5 1.36(4H, brs), 1.52-1.66(2H, m), 1.73-1.93(2H, m), 2.54(2H, t, J=7.2Hz),
3.23(1H, t, J=7.2Hz), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.02-7.14(4H, m),
7.44(2H, dd, J=8.8Hz, 5.6Hz)

(実施例41)

- 10 2-クロロメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプ
タン酸

水素化リチウムアルミニウム0.132gを無水エーテル15mlに懸濁させ、氷冷下で、実施例40の1)で得られた2-エトキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル2.7gのTHF溶液を氷冷下で滴下し、その後室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下5%硫酸水素カリウムを加え、ついで無水硫酸ナトリウム（10g）を加え、ろ過した。ろ液に2N塩酸40mlを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分を塩化メチレン60mlに溶解し、氷冷下でトリフェニルホスフィン1.67gと四塩化炭素1.5gを加え、室温で40時間攪拌した。反応液に氷水を加え、エーテル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル（4：1）で溶出する部分より、2-クロロメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-1-ヘプタノール1.02gを白色固体として得た（收率45%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

- 25 1.24-1.45(6H, m), 1.50-1.65(2H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz),
3.58-3.62(4H, m), 4.99(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.03-7.14(4H, m),
7.39(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz)

次いでこの2-クロロメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェ

ニル] - 1 - ヘプタノール 1.0 g をアセトン 50 ml に溶解し、 Jones 試薬を氷冷下で滴下し、 10 分間攪拌した。反応液にイソプロピルアルコール添加し、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ (1%) で溶出する部分より標記化合物 0.82 g を白色固体として得た (收率 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) :

1. 24-1.45 (4H, m), 1.53-1.80 (4H, m), 2.54 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.73-2.80 (1H, m),
3.63 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 5.2Hz), 3.72 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 7.6Hz), 4.99 (2H, s),

10 6.87 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03-7.14 (4H, m), 7.39 (2H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 5.2Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, δ ppm, CDCl_3) :

26.56, 28.83, 29.63, 31.25, 34.81, 43.92, 47.72, 69.31, 114.53, 115.19, 115.40,
129.10, 129.13, 129.18, 132.82, 134.88, 156.54, 161.03, 163.47, 178.04

(実施例 4 2)

15 2-プロピルアミノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸
1) 2-プロピルアミノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル：

カリウム t-ブトキシド 1.46 g を DMF 30 ml とトルエン 15 ml に溶解し、 N - (ジフェニルメチレン) グリシンエチルエステル 2.67 g の DMF 溶液を氷冷下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。次いで氷冷下で 1-ヨード-5-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ペンタン (実施例 29 と同様にして得られる) 3.9 g を滴下した後、さらに 1 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (5 : 1) で溶出する部分より、 2-[N -(ジフェニルメチレン)アミノ]-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル 2.7 g (51%) を得た。このエチルエステル 1.5 g を THF 40 ml に溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン 1.7 g と無水炭酸ナトリウム 2.3 g を加え、2 時間攪拌

した。反応液に氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をアセトニトリル20mLに溶解し、トリエチルアミン0.85gとヨードプロパン1.07gを加え、80°Cで1時間攪拌した後、氷水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:2)で溶出する部分より、2-プロピルアミノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル0.42g(36%)を淡黄色油状物として得た

¹H-NMR(400MHz, δppm, CDCl₃) :

10 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.70(8H, m), 2.39-2.48(1H, m), 2.48-2.60(3H, m), 3.19(1H, t, J=6.8Hz), 4.18(2H, q, J=7.2Hz), 5.19(2H, s), 6.90(2H, d, J=8.4Hz), 7.00(1H, dd, J=5.2Hz, 4.0Hz), 7.05-7.16(3H, m), 7.31(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz)

2) 2-プロピルアミノ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタ

15 ソン酸 :

上記1)のエチルエステル0.85gをTHF10mLとMeOH10mLに溶解し、2NNaOH4mLを加え、50°Cで1時間攪拌した後、水10mLを加え、水冷下で2N塩酸4mLを滴下し、酢酸エチル-エーテル(1:1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をエーテルで洗浄し、標記化合物0.81g(36%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, δppm, 0.5%NaOD/D₂O) :

0.80(3H, t, J=7.2Hz), 1.20(2H, brs), 1.30-1.58(6H, m), 2.20-2.45(4H, m), 2.98(1H, brs), 4.59(2H, s), 6.45-6.66(4H, m), 6.72-6.88(3H, m)

(実施例4-3)

25 2-ヒドロキシメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 :

実施例4-0の1)で得られた2-カルボキシー-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル3.0g THF50mLに溶解し、

窒素雰囲気下、N-メチルモルホリン0.79 gを加え、-20°Cクロロ炭酸エチル0.85 gを滴下し、そのまま20分間攪拌後、ろ過した。このろ液を水に溶かした水素化ホウ素ナトリウム0.9 gの溶液に氷冷下で滴下し、4時間攪拌した。反応液に2 N塩酸50 mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、CHCl₃-MeOH(1%)で溶出する部分より2-ヒドロキシメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル1.6 gを無色油状物として得た。このエチルエステルをTHF10 mlとMeOH10 mlに溶解し、1NNaOH8 mlを加えて40°Cで1時間攪拌した。反応液に1 N塩酸10 mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、CHCl₃-MeOH(2%)で溶出する部分より標記化合物1.12 gを白色固体として得た(収率42%)。

¹H-NMR(400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.25-1.45(4H, m), 1.49-1.77(4H, m), 2.54(2H, t, J=7.6Hz), 2.55-2.65(1H, m), 3.77(2H, d, J=6.0Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.03-7.14(4H, m), 7.39(2H, dd, J=8.0Hz, 5.2Hz).

¹³C-NMR(100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

27.08, 28.21, 29.09, 31.41, 34.94, 47.23, 62.89, 69.39, 114.59, 115.27, 115.48, 129.19, 129.21, 129.27, 132.86, 132.89, 135.05, 156.60, 161.11, 163.55, 179.81

(実施例44)

7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシメチルヘプタン酸

水素化リチウムアルミニウム0.29 gを無水エーテル40 mlに懸濁させ、氷冷下で、実施例40の1)で得られた2-エトキシカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸エチルエステル2.4 gのTHF溶液を氷冷下で滴下し、その後室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下5%硫酸水素

カリウムを加え、ついで無水硫酸ナトリウム（10g）を加え、ろ過した。ろ液に2N塩酸40mlと酢酸エチルを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をDMF30mlとTHF10mlに溶解し、NaH0.345gを加え窒素雰囲気下室温で、30分間5搅拌した。ついで-20℃に冷却し、ヨードメタン1.1gを加え、氷冷下で2時間搅拌した後、1N塩酸20mlと水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（1%）で溶出する部分より7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシメチル-1-ヘプタノール1.1g（收率55%）を微黄色油状物として得た。次いでこの7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシメチル-1-ヘプタノール1.0gをアセトン50mlに溶解し、Jones試薬3mlを氷冷下で滴下し、10分間搅拌した。反応液にイソプロピルアルコール添加し、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（1%）で溶出する部分より7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メトキシメチルヘプタン酸0.82g（收率79%）を白色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

20 1.26-1.43(4H, m), 1.45-1.72(4H, m), 2.53(2H, t, J=7.6Hz), 2.63-2.69(1H, m),
3.35(3H, s), 3.47(1H, dd, J=5.2, 9.2Hz), 3.57(1H, t, J=9.2Hz), 4.99(2H, s),
6.87(2H, d, J=8.8), 7.03-7.14(4H, m), 7.39(2H, dd, J=8.0, 5.2Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

26.98, 28.45, 29.00, 31.34, 34.85, 45.62, 58.96, 69.29, 72.95, 114.48, 115.19, 115.4
25 0, 129.13, 129.19, 132.78, 132.82, 135.00, 156.49, 161.01, 163.46, 179.09

(実施例45)

7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシイミノヘプタン酸

1) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-オキソヘプタン酸メチルエステル

実施例4の1)で得られた7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル1.65gを塩化メチレン40mlに溶解し、PCC 1.28gとモレキュラーシーブス4A 2gを加え、室温で6時間攪拌した。反応液にエーテル100mlを加えて攪拌、静置し、有機層を減圧下で濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-オキソヘプタン酸メチルエステル0.64g(収率39%)を微黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.30-1.40(2H, m), 1.50-1.70(4H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 2.83(2H, t, J=7.2Hz), 5.00(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8), 7.04-7.12(4H, m), 7.39(2H, dd, J=8.0, 5.2Hz)

2) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシミノヘプタン酸

上記1)で得られたメチルエステル0.64gをTHF 30mlに溶解し、塩酸ヒドロキシルアミン0.2gとピリジン0.8mlを加え、封管し、70°Cで4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を5%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分にヘキサンを加え、固化させ、沈殿をヘキサンで洗浄し、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシミノヘプタン酸メチルエステルを白色固体として得た。このメチルエステル0.53gをTHF 20mlとイソプロパノール20mlに溶解し、1NNaOH 3mlを加え、30°Cで3時間攪拌した。1N塩酸5mlと水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分にヘキサンを加え、固化させ、ヘキサンで洗浄し、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシミノヘプタン酸0.44g(収率68%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ p.p.m, CD₃OD) :

1. 30-1. 39(2H, m), 1. 48-1. 64(4H, m), 2. 50-2. 59(4H, m), 5. 01(2H, s),
6. 88(2H, d, J=8. 8), 7. 04-7. 12(4H, m), 7. 40-7. 47(2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, δ p.p.m, CD₃OD) :

5 25. 15, 26. 76, 30. 12, 32. 50, 35. 78, 70. 30, 115. 68, 115. 90, 116. 13, 130. 18, 130. 41, 13
0. 50, 153. 75, 158. 02, 162. 42, 164. 85, 166. 96

(実施例4 6)

2-エチル-7-[4-(3, 5-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタ
ン酸

10 実施例1 9の2)で得られた2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプ
タン酸メチルエステル1. 6 gをDMF 20mlに溶解し、炭酸カリウム1. 67 g
と3, 5-ジフルオロベンジルブロミド1. 5 gを加え、50℃で4時間攪拌した。
反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をTHF 8mlとメタノール8
mlに溶解し、4NNaOH 4mlを加え、3時間加熱還流した後、1N塩酸20ml
を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム
で乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より2-エチル-7-[4
- (3, 5-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸1. 18 g(収率5
20 2%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ.p.p.m, CDCl₃) :

0. 93(3H, t, J=7. 2Hz), 1. 24-1. 43(4H, m), 1. 43-1. 72(6H, m), 2. 24-2. 32(1H, m),
2. 53(2H, t, J=7. 6Hz), 5. 01(2H, s), 6. 70-6. 88(1H, m), 6. 85(2H, d, J=8. 8),
6. 95(2H, d, J=6. 1), 7. 08(2H, d, J=8. 8)

25 ¹³C-NMR (100MHz, δ p.p.m, CDCl₃) :

11. 74, 25. 16, 27. 16, 29. 06, 31. 39, 31. 62, 34. 88, 46. 87, 68. 64, 102. 71, 102. 96, 103. 2
1, 109. 48, 109. 55, 109. 66, 109. 73, 114. 46, 129. 22, 135. 46, 141. 16, 141. 25, 141. 34, 1
56. 08, 161. 64, 161. 76, 164. 11, 164. 24, 181. 50

(実施例 4 7)

2-エチル-7-{4-[2-(4-プロピルフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸

1) 4-プロピルフェニル酢酸エチルエステル

5 プロピルベンゼン 3.0 g とクロログリオキシル酸エチル 3.8 g を塩化メチレン 40 ml に溶解し、氷冷下で無水塩化アルミニウム 5.0 g を 5 分間で加え、そのまま 1 時間攪拌し、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷に注ぎ、エーテル 50 ml を加えて分配し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をメタノール 30 ml に溶解し、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム 0.96 g を徐々に加え、そのまま 30 分間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分 2.5 g を THF 40 ml に溶解し、トリエチルアミン 1.35 g を加え、氷冷下でメシリ酸クロリド 1.34 g を滴下し、反応液を同温度で 1 時間攪拌した後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 5% クエン酸水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残分をアセトン 30 ml に溶解し、ヨウ化ナトリウム 2.3 g を加え、2 時間加熱還流した後、反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層をチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、ヨード-(4-プロピルフェニル)酢酸エチルエステル 3.4 g を得た。次いでこのエチルエステル 3.4 g に酢酸 20 ml と亜鉛末 1.2 g を加え、室温で 1 夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、4-プロピルフェニル酢酸エチルエステル 2.2 g (収率 43%) を微黄色油状物として得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.55-1.70(2H, m),
 2.56(2H, t, J=7.6Hz), 3.57(2H, s), 4.14(2H, q, J=6.8Hz), 7.13(2H, d, J=6.8),
 7.18(2H, d, J=6.8)

2) 2-(4-プロピルフェニル)エタノール

水素化リチウムアルミニウム0.3gを無水エーテル30mlに懸濁させ、氷冷下で、上記1)で得られたエチルエステル2.2gのTHF溶液を氷冷下で滴下し、その後室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下5%硫酸水素カリウムを加え、ついで無水硫酸ナトリウム(10g)を加え、ろ過した。ろ液に2N塩酸40mlを加え、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。固化した残分をヘキサンで洗浄し、2-(4-プロピルフェニル)エタノールを1.34g(収率77%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

10 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.56-1.70(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.6Hz),
2.84(2H, t, J=6.4Hz), 3.85(2H, t, J=6.4Hz), 7.13(4H, s)

3) 2-エチル-7-(4-[2-(4-プロピルフェニル)エトキシ]フェニル)ヘプタン酸

実施例19の2)で得られた2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル1.6gをTHF20mlに溶解し、上記2)の2-(4-プロピルフェニル)エタノール1.3gとトリフェニルホスフィン2.07gを加え、氷冷下でDEAD(40%トルエン溶液)3.4mlを滴下し、そのまま1時間攪拌し、その後室温で1夜攪拌した。反応液に氷冷下5%炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をTHF10mlとEtOH10mlに溶解し、4NNaOH5mlを加え、3時間加熱還流した後、1N塩酸30mlを加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出する部分より2-エチル-7-(4-[2-(4-プロピルフェニル)エトキシ]フェニル)ヘプタン酸1.5g(収率63%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.93(3H, t, J=7.6Hz), 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.40(4H, m), 1.43-1.70(8H, m),

2. 12-2. 31 (1H, m), 2. 52 (2H, t, J=7. 6Hz), 2. 56 (2H, t, J=7. 2Hz),
 3. 05 (2H, t, J=7. 2Hz), 4. 13 (2H, t, J=7. 2Hz), 6. 81 (2H, d, J=8. 8),
 7. 05 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 12 (2H, d, J=8. 0Hz), 7. 18 (2H, d, J=8. 0Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

5 11. 73, 13. 85, 24. 57, 25. 14, 27. 15, 29. 06, 31. 44, 31. 61, 34. 87, 35. 38,
 37. 63, 46. 91, 68. 74, 114. 20, 128. 37, 128. 66, 129. 05, 134. 63, 135. 24, 156. 65, 156. 65,
 181. 93

(実施例48)

2-エチル-7-{4-[2-(4-エトキシフェニル)エトキシ]フェニル}ヘ

10 プタン酸

2-(4-ヒドロキシフェニル)エタノール2. 0 gをDMF 40mlに溶解し、炭酸カリウム4. 0 gとヨウ化エチル2. 94 gを加え、50℃で8時間攪拌した。

反応液に水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残分より2-(4-エトキシフェニル)エタノール1. 8 g(収率75%)を得た。次いでこの2-

15 (4-エトキシフェニル)エタノール1. 4 gと実施例19の2)で得られた2-

エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチルエステル1. 6 gより

(実施例47の3))と同様にして2-エチル-7-{4-[2-(4-エトキシフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸1. 25 g(収率52%)を白色固体

として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0. 93 (3H, t, J=7. 6Hz), 1. 13-1. 38 (4H, m), 1. 40 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 43-1. 70 (6H, m),

2. 25-2. 32 (1H, m), 2. 52 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 02 (2H, t, J=7. 2Hz),

4. 02 (2H, q, J=7. 2Hz), 4. 10 (2H, t, J=7. 2Hz), 6. 81 (2H, d, J=8. 8), 6. 85 (2H, d, J=8. 8),

25 7. 05 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 18 (2H, d, J=8. 8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

11. 74, 14. 87, 25. 17, 27. 17, 29. 06, 31. 45, 31. 65, 34. 88, 34. 91, 46. 75, 63. 35, 68. 88, 1

14. 21, 114. 34, 129. 06, 129. 75, 130. 05, 134. 65, 156. 67, 157. 38, 180. 60

(実施例4 9)

2-クロロ-7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル

実施例1の2)で得られた2-ヒドロキシ-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル1.0 gおよび2,4-ジフルオロベンジルブロミド90.3 mgのDMF溶液10mlに炭酸カリウム1.1 gを加え、50°Cで10時間搅拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗净後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5%メタノール-クロロホルムで溶出する部分より、7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル1.1 gを無色油状物として得た(收率74%)。

15 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.70(1H, m), 1.75-1.82(1H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz), 2.68(1H, d, J=6Hz),
3.78(3H, s), 4.15-4.22(1H, m), 5.05(2H, s), 6.80-6.90(2H, m),
6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, q, J=7.0Hz)

2) 2-クロロ-7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル

実施例1の4)と同様にして、1)で得られた7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヒドロキシヘプタン酸メチルエステル1.1 gより2-クロロ-7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル920mgを無色油状物として得た(收率79%)。

25 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.30-1.65(6H, m), 1.85-2.05(2H, m), 2.55(3H, t, J=7.6Hz), 3.78(3H, s),
4.26(1H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.05(2H, s), 6.80-6.90(2H, m), 6.88(2H, d, J=8.4Hz),
7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, q, J=6.4Hz)

3) 2-クロロ-7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

実施例1の5)と同様にして、2)で得られた2-クロロ-7-[4-(2,4-

5) デジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチルエステル920mgより2-クロロ-7-[4-(2,4-ジフルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプ

ターン酸810mgを無色油状物として得た(収率91%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1. 30-1.65(6H, m), 1.90-2.10(2H, m), 2.56(3H, t, J=7.6Hz),

4. 31(1H, dd, J=5.6Hz, 8.0Hz), 5.05(2H, s), 6.80-6.90(2H, m), 6.88(2H, d, J=8.4Hz),

10) 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, q, J=6.4Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

25.77, 28.36, 31.30, 34.71, 34.84, 57.03, 63.28, 63.32, 103.53, 103.78, 104.03, 111.

23, 111.26, 111.43, 111.48, 114.60, 120.18, 120.22, 120.33, 120.36, 129.25, 130.60,

130.66, 130.70, 130.75, 135.07, 156.42, 159.13, 159.25, 161.32, 161.43, 161.61, 161.

15) 73, 163.78, 163.91, 174.62

(実施例50)

2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘ

プタン酸

1) 2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]

20) ヘプタン酸メチルエステル

実施例19の2)で得られた2-エチル-7-(4-ヒドロキシフェニル)ヘプ

ターン酸メチル1.0g、トリフェニルホスフィン2.48gおよび4-フルオロフ

エニチルアルコール1.33gのTHF溶液30mlに、氷冷下DEADの40%

トルエン溶液4.1gを加えた。反応液を室温で一夜攪拌した後、反応液の溶媒を

25) 留去し得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5%酢酸エチ

ル-ヘキサンで溶出する部分より2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘプタン酸メチルエステル1.43gを無色油状物

として得た(収率98%)。

¹H-NMR (400MHz, δ p.p.m., CDCl₃) :

0.87(3H, t, J=7.6Hz), 1.20-1.70(10H, m), 2.20-2.32(1H, m), 2.52(2H, t, J=7.2Hz),
3.05(2H, t, J=7.2Hz), 3.66(3H, s), 4.12(2H, t, J=7.2Hz), 6.80(2H, d, J=8.8Hz), 6.99(2H, t, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

5 2) 2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘプタン酸

2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘプタン酸メチルエステル 1.43 g を THF 10 ml およびメタノール 10 ml に溶解し、1.2 N-水酸化リチウム 8 ml を加え、55°Cで3時間攪拌した。反応液を 10% 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分より、2-エチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘプタン酸 1.1 g を微黄色油状物として得た (收率 80%)。

15 ¹H-NMR (400MHz, δ p.p.m., CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.6Hz), 1.25-1.70(10H, m), 2.25-2.30(1H, m), 2.52(2H, t, J=7.6Hz),
3.05(2H, t, J=7.2Hz), 4.12(2H, t, J=7.2Hz), 6.80(2H, d, J=8.4Hz), 6.99(2H, t, J=8.8Hz),
7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ p.p.m., CDCl₃) :

20 11.82, 25.26, 27.25, 29.15, 31.53, 31.74, 34.96, 35.07, 46.80, 68.61, 114.30, 115.14
(d, J=20.7Hz), 129.18, 130.32(d, J=8.3Hz), 133.86(d, J=3.5Hz), 134.90, 156.64, 161.52(d, J=243.8Hz), 180.45

(実施例 5 1)

2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸

1) 2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸メチルエステル

2-エチル-6-(4-ヒドロキシフェニル)ヘキサン酸メチルエステル 1.1

g、トリフェニルホスフィン 2. 88 g および 4-フルオロフェネチルアルコール 1. 54 g の THF 溶液 30 mL に、氷冷下 DEAD の 40% トルエン溶液 4. 8 g を加えた。反応液を室温で一夜攪拌した後、反応液の溶媒を留去し得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、5% 酢酸エチル-ヘキサンで溶出する部分より 2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸メチルエステル 1. 28 g を無色油状物として得た（収率 78%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.87 (3H, t, J=7.2Hz), 1.20-1.70 (8H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.52 (2H, t, J=7.6Hz),

3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 3.66 (3H, s), 4.10 (2H, t, J=6.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 6.99 (2H, t, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

2) 2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸

2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸メチルエステル 1. 28 g を THF 10 mL およびメタノール 10 mL

に溶解し、1.2 N-水酸化リチウム 1.5 mL を加え、55°C で 5 時間攪拌した。

反応液を 10% 塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.5% エタノール-クロロホルムで溶出する部分より、2-エチル-6-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘキサン酸 1.0 g を微黄色油状物として得た（収率 81%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93 (3H, t, J=7.2Hz), 1.30-1.70 (8H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.53 (2H, t, J=7.6Hz),

3.05 (2H, t, J=6.8Hz), 4.12 (2H, t, J=6.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.4Hz), 6.99 (2H, t, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.4Hz), 7.23 (2H, dd, J=5.2Hz, 8.8Hz)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.81, 25.25, 27.01, 31.62, 31.65, 34.84, 35.05, 46.80, 68.60, 114.31, 115.14 (d, J=2

1.5Hz), 129.16, 130.31(d, J=8.2Hz), 134.00(d, J=3.3Hz), 134.71, 156.67, 161.52(d, J=242.6Hz), 180.83

(実施例 5 2)

7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - トリフルオロメチル
5 ヘプタン酸

1) 2 - プロモジフルオロメチル - 2 - エトキシカルボニル - 7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸エチルエステル

実施例 4 0 の 1) 中で得られた 2 - エトキシカルボニル - 7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸エチルエステル 7.55 g の THF 溶液 30 ml に、氷冷下 60% NaH 737 mg を加え室温で 1 時間攪拌した。続いて反応液に、氷冷下ジプロモジフルオロメタン 2.5 ml を素早く加えて密封し室温で 24 時間攪拌した。反応液の溶媒を留去した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分より、2 - プロモジフルオロメチル - 2 - エトキシカルボニル - 7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸エチルエステル 6.48 g を無色油状物として得た (収率 66%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.30(6H, t, J=7.2Hz), 1.35-1.65(6H, m), 2.15-2.20(2H, m), 2.55(2H, t, J=7.6Hz),
20 4.27(4H, q, J=7.2Hz), 5.00(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, t, J=8.8Hz), 7.08(2H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, dd, J=5.6Hz, 8.8Hz)

2) 7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] - 2 - トリフルオロメチルヘプタン酸エチルエステル

1) 得られた 2 - プロモジフルオロメチル - 2 - エトキシカルボニル - 7 - [4 - (4 - フルオロベンジルオキシ) フェニル] ヘプタン酸エチルエステル 6.48 g のジメチルスルホキシド溶液 20 ml に、フッ化カリウム 1.35 g を加えて 30 分間で 150°C に加熱した。さらに 170°C で 2 時間加熱後反応液を冷却した後、水に加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗

浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分より、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタン酸エチルエステル2. 63 g を無色油状物として得た (収率 53 %)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 25-1. 70 (6H, m), 1. 28 (3H, t, J=7. 2Hz), 1. 70-1. 95 (2H, m), 2. 55 (2H, t, J=7. 6Hz),
3. 00-3. 15 (1H, m), 4. 24 (4H, q, J=7. 2Hz), 5. 00 (2H, s), 6. 87 (2H, d, J=8. 4Hz),
7. 06 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 41 (2H, dd, J=5. 6Hz, 8. 8Hz)

10 3) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタノール

2) 得られた7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタン酸エチルエステル8. 0 g のTHF溶液30m1を氷冷下、水素化リチウムアルミニウム1. 2 g のTHF懸濁液50m1に滴下した。さらに同温度で1時間搅拌後、水2m1を含むTHF20m1を徐々に加えた後15 0%水酸化カリウム3m1を加えて室温で30分搅拌した。反応液の沈殿物をセライトを通して滤別し、滤液の溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、20%酢酸エチル-ヘキサンで溶出する部分より、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタノール5. 7 g を無色固体として得た (収率 79 %)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 30-1. 65 (8H, m), 2. 10-2. 25 (1H, m), 2. 53 (2H, t, J=7. 6Hz), 3. 70-3. 85 (2H, m),
4. 98 (2H, s), 6. 87 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 06 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 08 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 39 (2H, dd, J=5. 6Hz, 8. 8Hz)

25 $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

24. 63 (q, J=2. 4Hz), 26. 73, 29. 13, 31. 36, 34. 91, 45. 39 (q, J=24. 1Hz), 59. 83 (q, J=3. 3Hz), 69. 35, 114. 58, 115. 34 (d, J=21. 6Hz), 127. 83 (q, J=280. 2Hz), 129. 19, 129. 20 (d, J=8. 3Hz), 132. 85 (d, J=2. 4Hz), 134. 98, 156. 60, 162. 31 (d, J=245. 4Hz)

4) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメ

チルヘプタン酸

3) で得られた 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタノール 5.7 g のアセトン溶液 80 ml に、氷冷下 Jones 試薬 8.6 ml を滴下し 2 時間攪拌した。反応液にイソプロピルアルコールを加え室温で 10 分間攪拌した後、 KHSO_4 水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する部分より、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-トリフルオロメチルヘプタン酸 5.1 g を無色固体として得た(收率 86%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, δ ppm, CDCl_3) :

1.30-1.50 (4H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.05-3.18 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.06 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J=5.6\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, δ ppm, CDCl_3) :

15 26.10 (q, $J=2.5\text{Hz}$), 26.64, 28.68, 31.19, 34.84, 50.05 (q, $J=27.6\text{Hz}$), 69.39, 114.63, 115.39 (d, $J=21.5\text{Hz}$), 124.38 (q, $J=279.4\text{Hz}$), 129.21, 129.24 (d, $J=8.3\text{Hz}$), 132.84 (d, $J=3.3\text{Hz}$), 134.80, 156.65, 162.34 (d, $J=245.4\text{Hz}$), 171.96

(実施例 5 3)

2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸

20 1) 2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸 メチル

2-エチル-6-(4-ハイドロキシフェニル)ヘキサン酸 メチル 2.3 g を DMF に溶かし、炭酸カリウム 2.0 g、塩化 4-フルオロベンジル 1.5 g を加え、50 °C で一夜攪拌した。酢酸エチルと飽和食塩水を加え抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出させた。該当する画分を濃縮乾固した後、2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸 メチル 3.3 g を黄色アメ状残分として得た。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.88(3H, t, J=7.5Hz), 1.29(2H, m), 1.40-1.80(6H, m), 2.27(1H, m),
2.53(2H, t, J=7.5Hz), 3.66(3H, s), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.06(4H, m),
7.40(2H, m)

5 2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸

2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸メチル 3.3gにTHF 10ml、メタノール10mlと10NNaOH 10mlを加え、加熱還流した。4時間後溶媒を留去し、KHSO₄溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸乾燥の後、濃縮乾固し。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固し、得られた残分を石油エーテルでトリチュレートして2-エチル-6-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘキサン酸 2.5gを白色粉末として得た(収率78%)。

15 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.36(2H, m), 1.40-1.75(6H, m), 2.29(1H, m),
2.54(2H, t, J=7.5Hz), 4.99(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.5Hz), 7.06(4H, m), 7.40(2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.80, 25.21, 27.00, 31.56, 31.61, 34.84, 47.00, 69.37, 114.59, 115.25, 115.46,

20. 129.16, 129.19, 129.24, 132.87, 132.91, 134.99, 156.61, 161.10, 163.54,
182.45

(実施例54)

7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸

25 1) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-3-ハイドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル
ジイソプロピルアミン2.1mlと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液7.5mlから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、4,4,4-

- トリフルオロブタン酸エチル2.0 g の THF 溶液をドライアイス-メタノール温度下で滴下した。20分後5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンタナール3.2 g の THF 溶液を滴下した。そのまま30分反応させ、反応液に飽和NH₄C₁水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-3-ハイドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル5.0 g が微黄色アメ状残分として得られた。(收率98%)
- 10 2) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル
 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-3-ハイドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル5.0 g とチオカルボニルジイミダゾール3.0 g をジクロロエタンに溶かし、窒素雰囲気下、80°Cで搅拌した。反応液を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しへキサン:酢酸エチル(2:1)で溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固した残分と水素化トリプチルスズ3.7 g をトルエンに溶かし、AIBNを触媒量を加え、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しへキサン:酢酸エチル(10:1)で溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固すると、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチルと7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ヘプタ-2-エン酸エチルの混合物(1:1)4.2 g が無色アメ状残分として得られた。
- 20 25 上記混合物と塩化コバルト0.6 g をメタノールに溶かし、室温で搅拌しながら水素化ホウ素ナトリウム2.4 g を少しづつ加えた。1時間搅拌の後、溶媒を減圧下濃縮し、希塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しへキサン:酢酸エチル(1

0 : 1) で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル 2. 9 g が無色アメ状残分として得られた(収率 61%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

5 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.31(4H, m), 1.45-1.80(4H, m), 2.15(1H, m),
2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(2H, m), 4.16(2H, q, J=7.1, 10.1Hz), 4.99(2H, s), 6.88(2H,
d, J=8.8Hz), 7.06(4H, m), 7.40(2H, m)

3) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸

10 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸エチル 2. 9 g を溶かし THF 10 ml、メタノール 10 ml と 5NNaOH 10 ml を加え、加熱還流した。1 時間後溶媒を留去し、KHSO₄ 溶液を加え酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸で乾燥後、濃縮乾固し、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固して得られた残分から 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ヘプタン酸 2. 3 g が白色固体として得られた(収率 84%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

20 1.36(4H, m), 1.54-1.73(4H, m), 2.19(1H, m), 2.54(2H, t, J=7.3Hz), 2.57-
2.75(2H, m), 4.99(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(4H, m), 7.40(2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

26.54, 28.83, 31.36, 32.20, 34.91, 35.03, 35.32, 35.61, 35.90, 39.37, 69.35, 114.54,
115.19, 115.40, 121.91, 124.65, 127.40, 129.12, 129.20, 130.14, 132.76, 132.80, 134.

25 82, 156.50, 160.97, 163.41, 180.15

(実施例 55)

1-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル]シクロプロパンカルボン酸

- 1) 3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-フェニル]-1-ハイドロキシペンチル]ジヒドロフラン-2-オン
 ジイソプロピルアミン2.1m1と1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液7.0m1から氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、γ-ラクトン1.5gのTHF溶液をドライアイス-メタノール温度下で滴下した。20分後5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-フェニル]ペンタナール3.0gのTHF溶液を滴下した。そのまま30分反応させ、反応液に飽和NH₄C1水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-フェニル]-1-ハイドロキシペンチル]ジヒドロフラン-2-オン3.9gが無色アメ状残分として得られた(収率定量的)。
- 2) 3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル]ジヒドロフラン-2-オン
- 15 3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-1-ハイドロキシペンチル]ジヒドロフラン-2-オン3.9gとチオカルボニルジイミダゾール2.8gをジクロロエタンに溶かし、窒素雰囲気下、80℃で攪拌した。反応液を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル(1:1)で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固した残分と水素化トリプチルスズ2.6gをトルエンに溶かし、AIBN触媒量を加え、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。反応液を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しヘキサン:酢酸エチル(2:1)で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル]ジヒドロフラン-2-オンと3-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチリデン]ジヒドロフラン-2-オンの混合物(1:1)3.0gが無色アメ状残分として得られた。

上記混合物と塩化コバルト0.6gをメタノールに溶かし、室温で攪拌しながら水素化ホウ素ナトリウム3.0gを少しづつ加えた。1時間攪拌の後、溶媒を減圧下

濃縮し、希塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しへキサン：酢酸エチル（10：1）で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、3-{5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル}ジヒドロフラン-2-オン2.2gが無色アメ状残分として得られた（收率60%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1. 28-1. 49 (4H, m), 1. 56-1. 65 (3H, m), 1. 89 (2H, m), 2. 40 (1H, m), 2. 55 (3H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 88 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 06 (4H, m), 7. 40 (2H, m)

3) 7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヨードメチルヘ

10 プタン酸エチル

3-{5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル}ジヒドロフラン-2-オン2.2gをエタノールに溶かし、KOH 0.4gを加え、室温で1日搅拌した。反応液を濃縮乾固した後、残分をDMFに溶かしヨードエタン1.0gを加え、室温で一夜搅拌した。飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。溶媒

15 を濃縮乾固した後、残分を塩化メチレンに溶かし、トリエチルアミン1.0mL、塩化メタンスルホニル0.6mLを加え室温で1時間搅拌した。反応液にKHSO₄溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウムで洗った後、濃縮乾固した。残分を2-ブタノンに溶かし、ヨウ化ナトリウム2.0gを加え加熱還流させた。3時間後反応液を濃縮乾固した後、水を加え酢酸エチルで抽出、溶媒留去の後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しへキサン：酢酸エチル（5：1）で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-ヨードメチルヘプタン酸エチル2.6gが微黄色液体として得られた（收率80%）。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

25 1. 24-1. 68 (11H, m), 1. 92 (1H, m), 2. 15 (1H, m), 2. 53 (3H, m), 3. 09 (1H, m), 3. 18 (1H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 88 (2H, d, J=8. 8Hz), 7. 06 (4H, m), 7. 40 (2H, m)
4) 1-{5-[4-(4-フルオロベンジロルオキシ)フェニル]ペンチル}シクロプロパンカルボン酸エチル

ジイソプロピルアミン 0.9m l と 1.6M プチルリチウム-ヘキサン溶液 3.4 m l から氷-メタノール温度下で LDA を調製した。その溶液に、7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-フェニル]-2-ヨードメチルヘプタン酸エチル 2.6 g と HMPA 1.2m l の THF 溶液をドライアイス-メタノール温度下で滴下した。そのまま 1 時間攪拌した後、氷-メタノール温度にし 2 時間、さらに室温に戻し一夜攪拌した。反応液に飽和 NH₄C 1 水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル (10:1) で溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、1-[5-[4-(4-フルオロベンジロルオキシ)フェニル]ペンチル] シクロプロパンカルボン酸エチル 1.0 g が無色アメ状残分として得られた (収率 52%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.64 (2H, dd, J=3.7, 6.4Hz), 1.16 (2H, dd, J=3.7, 6.4Hz), 1.20-1.35 (5H, m), 1.42-1.61 (4H, m), 2.54 (2H, t, J=7.5Hz), 4.09 (2H, q, J=7.1, 14.1Hz), 4.99 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (4H, m), 7.40 (2H, m)

5) 1-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル] シクロプロパンカルボン酸

1-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル] シクロプロパンカルボン酸エチル 1.0 g を THF に溶かし 5NN a OH 3m l とメタノールを加え加熱還流した。7 時間後反応液を濃縮乾固し、KHSO₄ 水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、0.7% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固して、得られた残分を石油エーテルでトリチュレートすると、1-[5-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ペンチル] シクロプロパンカルボン酸 0.76 g が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.73 (2H, dd, J=3.8, 6.3Hz), 1.26 (2H, dd, J=3.8, 6.3Hz), 1.29 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.57 (2H, m), 2.54 (2H, t, J=7.8Hz), 4.99 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07 (4H, m), 7.40 (

2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

16.43, 23.21, 27.31, 29.27, 31.50, 33.46, 34.89, 69.20, 114.30, 115.02, 115.24, 128.92, 128.96, 129.00, 132.62, 132.65, 135.02, 156.26, 160.78, 163.23, 181.29

5 (実施例 5 6)

2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

1) 7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸

DMSO 100mI に水素化ナトリウム 3.2 g を加え、窒素雰囲気下 60°C で攪拌した。1 時間後、氷冷下、臭化 6-トリフォニルホスホニウムヘキサン酸 18 g

10 の DMSO 溶液を滴下した。室温に戻し 30 分攪拌した。氷冷下 3-メトキシベンツアルデヒド 5.0 g の DMSO 溶液を滴下した。そのまま 1 時間攪拌した後、室温に戻し一夜攪拌した。1 N 塩酸 80mI と水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、濃縮乾固した。残分を DMF に溶かし、炭酸カリウム 7.0 g、ヨウ化メチル 5.0mI を加え、室温一夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。該当するフラクションを濃縮乾固して得られた残分を酢酸エチルに溶かし、パラジウム炭素 1.0 g を加え一夜室温にて水素添加した。パラジウム炭素をろ去後、溶媒を濃縮乾固して、得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。

20 該当するフラクションを濃縮乾固して得られた残分を THF とメタノールに溶かし、10NNaOH 10mI を加え、加熱攪拌した。2 時間後溶媒を濃縮乾固し、希塩酸を加え酸性にして酢酸エチルで抽出した。溶媒を濃縮乾固すると 7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸 6.8 g が無色アメ状残分として得られた (収率 7.4%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.34(4H, m), 1.61(4H, m), 2.27(2H, t, J=7.6Hz), 2.56(2H, t, J=7.8Hz), 3.77(3H, s), 6.71(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.5Hz), 7.19(1H, m)

2) 2-エチル-7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸

ジイソプロピルアミン7.0mIと1.6Mブチルリチウム-ヘキサン溶液2.5mIから氷-メタノール温度下でLDAを調製した。その溶液に、7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸4.5gとHMPA7.0mIのTHF溶液を氷-メタノール温度下で滴下した。そのまま1時間攪拌した後、室温に戻しさらに40°Cで1時間攪拌した。反応液を氷冷しヨードエタン3.2mIを加え、室温一夜攪拌した。反応液にKHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸3.5gが無色アメ状残分として得られた(収率75%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.34(4H, m), 1.45-1.69(6H, m), 2.29(1H, m),
2.56(2H, t, J=7.8Hz), 3.78(3H, s), 6.71(2H, m), 6.76(1H, d, J=7.6Hz), 7.19(1H, m)

15 3) 2-エチル-7-(3-ハイドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル
2-エチル-7-(3-メトキシフェニル)ヘプタン酸3.5gを酢酸に溶かし、濃臭化水素酸を加え加熱還流した。4時間後反応液を濃縮乾固し、残分をメタノールに溶かしTMS C1を加え、加熱還流した。4時間後反応液を濃縮乾固した後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、1%メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-(3-ハイドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル3.3gが無色アメ状残分として得られた(収率94%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

25 0.88(3H, t, J=7.5Hz), 1.30(4H, m), 1.44-1.65(6H, m), 2.27(1H, m),
2.56(2H, t, J=7.8Hz), 3.78(3H, s), 5.08(1H, s), 6.65(2H, m), 6.72(1H, d, J=7.6Hz), 7.13(1H, m)

4) 2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン

酸メチル

2-エチル-7-(3-ハイドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 1. 7 g を DMF に溶かし、炭酸カリウム 1. 0 g と塩化4-フルオロベンジル 1. 0 g を加え、50 °C で一夜加熱攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5 飽和食塩水で洗浄した後、濃縮乾固した。得られた残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2. 0 g が微黄色アメ状残分として得られた (収率 86 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

10 0.88(3H, t, J=7.5Hz), 1.29(4H, m), 1.43-1.65(6H, m), 2.26(1H, m),
2.56(2H, t, J=7.8Hz), 3.68(3H, s), 4.98(2H, s), 6.79(3H, m), 7.06(2H, m), 7.13(1H, m),
7.41((2H, m)

5) 2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸

15 2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸メチル 2.0 g を THF とメタノールに溶かし、10NNaOH 5.0 ml を加え、加熱還流した。4 時間後に反応液を濃縮乾固し、KHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し 1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-[3-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸 1.6 g が微黄色アメ状残分として得られた (収率 83 %)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.32(4H, m), 1.43-1.68(6H, m), 2.26(1H, m),
2.56(2H, t, J=7.8Hz), 5.00(2H, s), 6.79(3H, m), 7.06(2H, m), 7.13(1H, m), 7.39(2H, m)

25 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

11.91, 25.32, 27.31, 29.26, 31.21, 31.75, 35.98, 47.00, 69.23, 111.66, 115.00, 115.2
2, 115.44, 121.15, 129.09, 129.16, 129.24, 132.74, 132.77, 144.25, 158.40, 161.01, 1
63.45, 181.54

(実施例 5 7)

2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸

1) 2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}

5 ヘプタン酸メチル

実施例 5 6 の 3) で得た、2-エチル-7-(3-ハイドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 3. 3 g と 2-(4-フルオロフェニル)エタノール 1. 8 g と トリフェニルホスフィン 3. 4 g を THF に溶かし、氷冷下、40% DEAD トルエン溶液 6. 0 g を滴下した。反応液を室温に戻し一夜搅拌した。反応液を濃縮乾した後、
10 残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸メチル 4. 5 g が黄色液体として得られた (收率 94%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

15 0.87(3H, t, J=7.5Hz), 1.29(4H, m), 1.42-1.68(6H, m), 2.26(1H, m),
2.55(2H, t, J=7.8Hz), 3.06(2H, t, J=7.1Hz), 3.66(3H, s), 4.13(2H, t, J=7.1Hz), 6.70(3H, m), 7.00(2H, m), 7.16(1H, m), 7.24(2H, m)

2) 2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸

20 2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸メチル 4. 5 g を THF と メタノールに溶かし、10NNaOH 5. 0 m
1 を加え、加熱還流した。4時間後に反応液を濃縮乾固し、KHSO₄水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し 1% メタノール-クロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2-エチル-7-{3-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸 3. 0 g が黄色アメ状残分として得られた (收率 70%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.33(4H, m), 1.42-1.68(6H, m), 2.26(1H, m),
 2.55(2H, t, J=7.8Hz), 3.06(2H, t, J=7.1Hz), 4.13(2H, t, J=7.1Hz), 6.70(3H, m), 6.99(2H, m), 7.16(1H, m), 7.23(2H, m)

¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃):

5 11.90, 25.28, 27.29, 29.29, 31.24, 31.72, 35.12, 35.98, 47.08, 68.43, 111.41, 114.69,
 114.98, 115.20, 120.86, 129.02, 129.16, 130.21, 130.28, 133.87, 133.91, 144.19, 158.48, 160.19, 162.61, 182.28

(実施例 5 8)

2, 2-ジメチル-7-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸

10 1) 2, 2-ジメチル-7-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸メチル
 2, 2-ジメチル-7-(4-ハイドロキシフェニル)ヘプタン酸メチル 1.8 g
 と 2-(4-フルオロフェニル)エタノール 2.0 g とトリフェニルホスフィン 3.

15 7 g を THF に溶かし、冰冷下、40% DEAD トルエン溶液 6.5 g を滴下した。反応液を室温に戻し一夜攪拌した。反応液を濃縮乾した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固すると、2, 2-ジメチル-7-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸メチル 2.0 g が黄色液体として得られた(収率 76%)。

20 ¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃):

1.15(6H, s), 1.18-1.30(4H, m), 1.47-1.60(4H, m), 2.50(2H, t, J=7.5Hz),
 3.05(2H, t, J=7.3Hz), 3.64(3H, s), 4.12(2H, t, J=7.3Hz), 6.80(2H, m), 6.98(2H, m),
 7.05(2H, m), 7.24(2H, m)

2) 2, 2-ジメチル-7-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸

2, 2-ジメチル-7-{4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル}ヘプタン酸メチル 2.0 g を THF とメタノールに溶かし、10NNaOH 7.0 ml を加え、加熱還流した。8時間後に反応液を濃縮乾固し、KHSO₄水溶液

を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮乾固した後、残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで溶出させた。該当フラクションを濃縮乾固して、得られた残分を石油エーテルでトリチュレートすると、2, 2-ジメチル-7-[4-[2-(4-フルオロフェニル)エトキシ]フェニル]ヘプタン酸

5 1. 7 g が無色粉末として得られた (収率 87%)。

¹H-NMR (400MHz, δ ppm, CDCl₃) :

1.18(6H, s), 1.29(4H, m), 1.49-1.60(4H, m), 2.52(2H, t, J=7.5Hz),
3.05(2H, t, J=7.3Hz), 4.12(2H, t, J=7.3Hz), 6.79(2H, m), 6.99(2H, m), 7.05(2H, m),
7.24(2H, m)

10 ¹³C-NMR (100MHz, δ ppm, CDCl₃) :

24.61, 24.88, 29.52, 31.42, 34.85, 34.92, 40.33, 41.96, 68.42, 114.04, 114.78, 115.0
0, 128.91, 130.00, 130.08, 133.73, 133.76, 134.65, 156.32, 159.99, 162.41, 183.44

[生物試験例]

15 (自然発症糖尿病マウス (kk-Ay) を用いた試験法)

自然発症糖尿病マウス (kk-Ay) (9~10 週齢) の雄を使用した。試験化合物は懸濁剤として 1%ツイーン 80 及び 0.5%CMC を添加し、50 μmol/10mL/kg の用量で 2~4 週間連続経口投与した。血糖値の測定はマウスの尾先端部 (約 1 mm) を切断し、2~3 滴の血液を血液中ブドウ糖測定用試験紙 (タイデックス、エムエス社製) に滴下後、血糖測定器 (タイド、エイムス社製) を用いて行った。

20 本発明の化合物の血糖低下作用試験の結果は表 4 に示すとおりであった。

[表4]

		KK-Ayマウス血糖値(mg/dl)		
実施例番号	投与量 mg/kg	投与前	1週目	2週目
4	18.2	528	357	325
5 9	18.0	527	412	331
11	18.7	537	293	200
12	20.7	538	430	383
17	16.6	516	341	289
18	17.2	522	449	356
10 25	18.6	536	476	427
26	20.5	547	399	326
27	20.0	532	231	187
29	17.9	556	353	272
30	18.8	551	343	282
15 32	17.4	537	410	367
36	19.4	541	362	341
37	19.1	542	318	240
40	18.7	533	405	332
43	18.0	519	383	312
20 44	18.7	569	500	458
45	18.0	579	424	355
50	18.6	579	429	358
52	19.9	553	315	178
55	17.8	576	396	372
25 56	17.9	574	464	416

表4の結果から明らかなように、本発明の化合物は優れた血糖低下作用を有している。

[製剤例]

本発明の化合物を有効成分とする薬剤は、例えば次の方法により製造することができる。

製剤例 1. 散剤

5 2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
 (実施例4) 5 g、乳糖895 g及びトウモロコシデンプン100 gをブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

製剤例 2. 顆粒剤

10 2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
 (実施例4) 5 g、乳糖865 g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース100 gを混合した後、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液300 gを加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

製剤例 3. カプセル剤

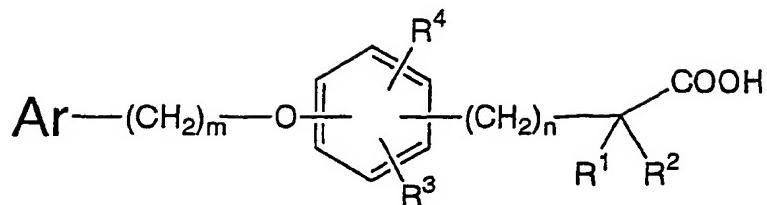
15 2-クロロ-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸
 (実施例4) 5 g、乳糖115 g、トウモロコシデンプン58 g及びステアリン酸マグネシウム2 gを、V型混合機を用いて混合した後、3号カプセルに180 mgずつ充填するとカプセル剤が得られる。

(産業上の利用の可能性)

20 本発明の ω -アリール- α -置換脂肪酸誘導体又はそれらの薬理学上許容される塩は、優れたインスリン抵抗性改善作用、血糖低下作用、抗炎症作用、免疫調節作用、過酸化脂質生成抑制作用、PPAR活性化作用を有し、糖尿病、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、脂肪肝、糖尿病合併症（例えば、網膜症、腎症、神経症、冠動脈疾患等である。）、動脈硬化症、心血管性疾患（例えば、虚血性心疾患等である。）、
 25 アテローム性動脈硬化症又は虚血性心疾患により惹起される細胞損傷（例えば、脳卒中により惹起される脳損傷等である。）、炎症性疾患（例えば、骨関節炎、疼痛、発熱、リウマチ性関節炎、炎症性腸炎、自己免疫疾患、肺炎等である。）の疾病等（特に糖尿病及び高脂血症）の予防剤及び／又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)



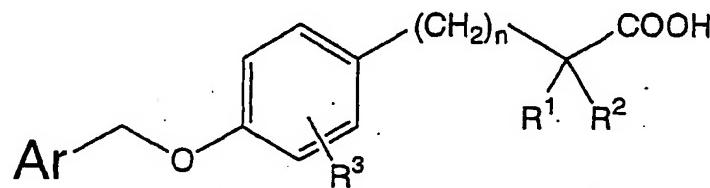
[式中、Arは、1個乃至5個の同一若しくは異なったハロゲン原子、1個乃至3個の同一若しくは異なったC1-6アルキル基又は1個乃至3個の同一若しくは異なったC1-6アルコキシ基により置換されたフェニル基又は1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子、1個若しくは2個の同一若しくは異なったC1-6アルキル基又は1個若しくは2個の同一若しくは異なったC1-6アルコキシ基により置換されていてよいチエニル基を示し、R¹は、ハロゲン原子、C1-6アルキル基（当該アルキル基は1乃至3個のハロゲン原子、1個の水酸基、又は1個のC1-6アルコキシ基で置換されていてよい）、C1-6アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NHR⁵基（R⁵は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す）、COOR⁶基（R⁶は、水素原子又はC1-6アルキル基を示す）又はCONH₂基を示し、R²は、水素原子、C1-6アルキル基若しくはハロゲン原子を示すか、又はR¹及びR²は、一緒にヒドロキシイミノ基、C1-6アルコキシイミノ基若しくは結合している炭素原子と一緒にC3-6シクロアルキリデン基を示し、R³及びR⁴は、同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子を示し、mは1又は2を示し、nは2乃至7の整数を示す。] で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩。

2. 請求項1において、Arが1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子、C1-6アルキル基又はC1-6アルコキシ基により置換されたフ

エニル基又は1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子、C1
 -6アルキル基又はC1-6アルコキシ基により置換されていてもよいチ
 エニル基であり、R¹が、ハロゲン原子、C1-6アルキル基（当該アルキ
 ル基は1乃至3個のハロゲン原子又は1個の水酸基で置換されていてもよ
 い）、C1-6アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NHR⁵基（R⁵は、水
 素原子又はC1-6アルキル基を示す）、COOH基又はCONH₂基であり、
 R²が、水素原子、C1-6アルキル基又はハロゲン原子であり、R³及びR
⁴が、同一又は異なって、水素原子又はハロゲン原子であり、mが1又は2
 であり、nが2乃至7の整数である化合物又はその薬理上許容される塩。

10

3. 下記一般式 (II)



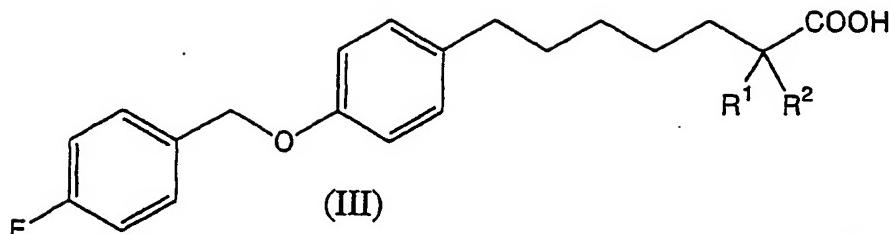
(II)

[式中、Arは、1個若しくは2個の同一若しくは異なったハロゲン原子、
 C1-6アルキル基又はC1-6アルコキシ基により置換されたフェニル
 基又はチエニル基を示し、R¹は、C1-6アルキル基（当該アルキル基は
 1乃至3個のハロゲン原子又は1個の水酸基で置換されていてもよい）、C
 1-6アルコキシ基、水酸基、シアノ基、-NHR⁵基（R⁵は、水素原子又
 はC1-6アルキル基を示す）又はCONH₂基を示し、R²は、水素原子、
 又はC1-6アルキル基を示し、R³は、水素原子又はハロゲン原子を示し、
 nは2乃至7の整数を示す。] で表わされる化合物又はその薬理上許容され
 る塩。

15

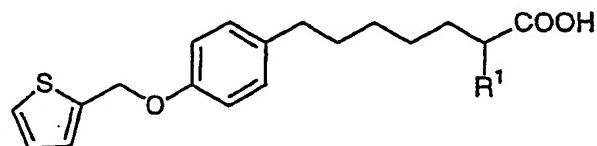
20

4. 下記一般式 (III)



〔式中、R¹は、C₁—6アルキル基（当該アルキル基は1個の水酸基で置換されていてもよい）、C₁—6アルコキシ基又はCONH₂基を示し、R²は、水素原子又はC₁—6アルキル基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩。

5. 下記一般式 (IV)



(IV)

〔式中、R¹は、C₁—6アルキル基（当該アルキル基は1個の水酸基で置換されていてもよい）又はC₁—6アルコキシ基を示す。〕で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩。

6. 2-メチル-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプタン酸、
7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]-2-メチルヘプタ
ン酸、2-メトキシ-7-[4-(2-チエニルメトキシ)フェニル]ヘプ
タノン酸、2,2-ジメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、2-アミノカルボニル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、2-ヒドロキシメチル-7-[4-(4-フルオロベンジルオキシ)フェニル]ヘプタン酸、若しくは、7-[4-

– (4–フルオロベンジルオキシ) フェニル] – 2–メトキシヘプタン酸又
はその薬理上許容される塩。

7. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

5

8. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物を有効成分として含有するインスリン抵抗性の改善、血糖の低下又は脂質の低下をするための医薬組成物。

9. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物を有効成分として含有するインスリン抵抗性を改善するための医薬組成物。

10

10. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物を有効成分として含有する糖尿病、高脂血症、肥満症、耐糖能不全、脂肪肝、糖尿病合併症、動脈硬化症、若しくは心血管性疾患の予防及び／又は治療のための医薬組成物。

15

11. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物を有効成分として含有する糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬組成物。

20

12. 糖尿病の予防及び／又は治療のための医薬を製造するための、請求項 1 乃至 6 に記載の化合物の使用。

13. インスリン抵抗性を改善するための医薬組成物を製造するための、請求項 1 乃至 6 に記載の化合物の使用。

25

14. 請求項 1 乃至 6 に記載の化合物の薬理的な有効量を温血動物に投与する糖尿病の予防及び／又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03557

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C59/68, 229/36, 235/34, C07D333/16, A61K31/195,
A61K31/192, 31/381, A61P3/06, 3/10, 29/00, 37/02, 9/10,
9/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C59/68, 229/36, 235/34, C07D333/16, A61K31/195,
A61K31/192, 31/381, A61P3/06, 3/10, 29/00, 37/02, 9/10,
9/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/50392 A1 (Sankyo Co., Ltd.), 31 August, 2000 (31.08.00), & JP 2000-309573 A	1-13
P,A	JP 2002-68977 A (Sankyo Co., Ltd.), 08 March, 2002 (08.03.02), (Family: none)	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 02 July, 2002 (02.07.02)	Date of mailing of the international search report 16 July, 2002 (16.07.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03557

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 14 falls under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C59/68, 229/36, 235/34, C07D333/16,
A61K31/195, A61K31/192, 31/381,
A61P3/06, 3/10, 29/00, 37/02, 9/10, 9/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C07C59/68, 229/36, 235/34, C07D333/16,
A61K31/195, A61K31/192, 31/381,
A61P3/06, 3/10, 29/00, 37/02, 9/10, 9/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN)
REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/50392 A1 (三共株式会社) 2000.08.31 & JP 2000-309573 A	1~13
PA	JP 2002-68977 A (三共株式会社) 2002.03.08 (ファミリーなし)	1~13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 ベントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一ベントファミリー文献

国際調査を完了した日 02.07.02	国際調査報告の発送日 16.07.02
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 星子 純子 印 4H 8217 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 14 は、PCT規則39.1(i)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)